

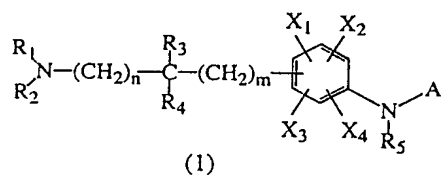


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| (51) 国際特許分類6 C07C 211/54, 211/56, 209/10, C07D 239/42, 241/20, 263/48, 207/335, 207/337, 401/12, 205/04, 203/12, 401/12, 277/42, 295/12, 233/88, 213/74, 213/79, 213/81, 213/85, A61K 31/135, 31/42, 31/505, 31/40, 31/44, 31/395, 31/425, 31/445, 31/415, 31/44 | A1 | (11) 国際公開番号 <div style="text-align: right;">WO98/28257</div> (43) 国際公開日 <div style="text-align: right;">1998年7月2日(02.07.98)</div> | | | | |
| <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (21) 国際出願番号 <div style="text-align: right;">PCT/JP97/04762</div> (22) 国際出願日 <div style="text-align: right;">1997年12月24日(24.12.97)</div> (30) 優先権データ 特願平8/359791 1996年12月24日(24.12.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP) </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 江崎 徹(ESAKI, Toru)[JP/JP] 牧野俊彦(MAKINO, Toshihiko)[JP/JP] 西村祥和(NISHIMURA, Yoshikazu)[JP/JP] 長藤寿昭(NAGAFUJI, Toshiaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門一丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) </td> <td style="vertical-align: top;"> (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). </td> </tr> </table> <div style="margin-left: 50%;"> 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。 </div> | | | (21) 国際出願番号 <div style="text-align: right;">PCT/JP97/04762</div> (22) 国際出願日 <div style="text-align: right;">1997年12月24日(24.12.97)</div> (30) 優先権データ 特願平8/359791 1996年12月24日(24.12.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) | (74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP) | (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 江崎 徹(ESAKI, Toru)[JP/JP] 牧野俊彦(MAKINO, Toshihiko)[JP/JP] 西村祥和(NISHIMURA, Yoshikazu)[JP/JP] 長藤寿昭(NAGAFUJI, Toshiaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門一丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) | (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |
| (21) 国際出願番号 <div style="text-align: right;">PCT/JP97/04762</div> (22) 国際出願日 <div style="text-align: right;">1997年12月24日(24.12.97)</div> (30) 優先権データ 特願平8/359791 1996年12月24日(24.12.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) | (74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP) | | | | | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 江崎 徹(ESAKI, Toru)[JP/JP] 牧野俊彦(MAKINO, Toshihiko)[JP/JP] 西村祥和(NISHIMURA, Yoshikazu)[JP/JP] 長藤寿昭(NAGAFUJI, Toshiaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門一丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) | (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). | | | | | |
| (54) Title: AROMATIC AMINE DERIVATIVES HAVING NOS INHIBITORY EFFECT (54) 発明の名称 NOS阻害作用を有する芳香族アミン誘導体 <div style="text-align: center;"> <div style="position: absolute; left: 650px; top: 610px;">(1)</div> </div> (57) Abstract Compounds represented by general formula (1) which have NOS inhibitory activities and are useful as drugs, for example, remedies for cerebrovascular disorders, wherein R ₁ and R ₂ represent each hydrogen, etc.; R ₃ and R ₄ represent each hydrogen, lower alkyl, etc.; R ₅ represents hydrogen, etc.; X ₁ , X ₂ , X ₃ and X ₄ represent each hydrogen, lower alkoxy, etc.; A represents an optionally substituted pyridine ring, etc.; and m and n are each 0 or 1. | | | | | | |

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、 R_1 、 R_2 は水素原子など、 R_3 、 R_4 は水素原子、低級アルキル基など、 R_5 は水素原子など、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は水素原子、低級アルコキシ基など、 A は置換基を有していてもよいピリジン環など、 m 、 n は0または1の整数を表す。)

で示される化合物は、NOS阻害活性を有し、脳血管障害治療剤等の医薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| AT | オーストリア | GB | 英国 | LV | ラトヴィア | TD | チャド |
| AZ | アゼルバイジャン | GE | グルジア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GH | ガナ | MD | モルドバ | TJ | タジキスタン |
| BB | バルバドス | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BE | ベルギー | GW | ギニア・ビサウ | MK | マケドニア共和国 | TR | トルコ |
| BF | ブルキナ・ファソ | GR | ギリシャ | ML | マリ | TT | トリニダード・トバゴ |
| BG | ブルガリア | HU | ハンガリー | MR | モリタニア | UG | ウガンダ |
| BJ | ベナン | IE | アイルランド | MW | モザンビーク | US | 米国 |
| BR | ブラジル | ID | インドネシア | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| BY | ベラルーシ | IL | イスラエル | NE | ニジェール | VN | ベトナム |
| CA | カナダ | IN | インド | NL | オランダ | YU | ユーゴスラヴィア |
| CC | 中央フリカ共和国 | IT | イタリア | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CF | 中央アフリカ共和国 | JP | 日本 | NZ | ニュージーランド | | |
| CH | スイス | KE | ケニア | PL | ポーランド | | |
| CI | コートジボワール | KG | キルギス | PT | ポルトガル | | |
| CM | カメルーン | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |
| CN | 中国 | KZ | カザフスタン | RU | ロシア | | |
| CU | キューバ | LC | セント・ルシア | SD | スーダン | | |
| CY | キプロス | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン | | |
| CZ | チェコスロバキア | LK | スリランカ | SG | シンガポール | | |
| DE | ドイツ | LR | リベリア | SI | スロベニア | | |
| DK | デンマーク | LS | レソト | SK | スロヴァキア | | |
| EE | エストニア | | | SL | シエラ・レオネ | | |
| ES | スペイン | | | | | | |

明 細 書

NOS阻害作用を有する芳香族アミン誘導体

技術分野

本発明は、N置換アニリン誘導体、さらに詳しくは一酸化窒素合成酵素（n i
5 t r i c o x i d e s y n t h a s e, NOS）阻害作用を有し、一酸化窒素
（n i t r i c o x i d e, NO）生成を抑制することにより、過剰なNO或
いはNOの代謝産物の関与が考えられている脳血管障害（脳出血、くも膜下出血、
脳梗塞[アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性塞栓症]、一過性脳虚血発作、
10 脳浮腫）、頭部外傷、脊椎損傷、痛み（頭痛[片頭痛、緊張型頭痛、群発性頭痛、
慢性発作頭痛]）、パーキンソン氏病、アルツハイマー病、痙攣、モルヒネ耐性
や依存、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または
非ウイルス性感染症、糖尿病に対して有用な一般式（1）で表される化合物また
はその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許
15 容される塩とこれらを有効成分として含有することを特徴とする予防及び治療剤
に関する。

背景技術

本邦における脳血管障害による死亡数は急性期治療の向上に伴い1970年を
境に減少に転じたが、成人病の死亡原因としては未だ癌に次ぎ2位である。一方、
20 発症率に関しては多くの統計結果から変化はないと考えられ、世界に類を見ない
今後の高齢化を考えれば患者数はむしろ増加していくと推測される。死亡率の低
下と高齢化は慢性期脳血管障害の増加を生み、このことは患者個人及び社会的な
面からは勿論、長期療養に伴う医療経済性の面からも国家的な問題となっている。
脳血管障害のうち大部分を占める脳梗塞では、脳動脈の閉塞により閉塞部位から
25 末梢側で乏血を起こし虚血状態となる。脳梗塞の慢性期症状は神経細胞の脱落に
起因するものが殆どであり、これらの症状を完全に回復させる治療薬あるいは治

療方法の確立は困難を極めるものと考えられる。従って、脳梗塞に対する治療成績の向上は如何に神経細胞の保護を目的とした急性期の治療を実施するか、急性期にどこまで症状の改善が行えるのかにかかっていると言っても過言ではない。

5 しかしながら、現在臨床で用いられている治療薬は、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬等であり、これらは直接神経保護作用を有するものではない（峰松一夫ら「*medicina*」（医学書院）32, 1995；水澤英洋ら「内科」（南江堂）79, 1997）。従って、脳血管障害、とりわけ脳梗塞に対する治療法として、従来の治療薬とは作用機序の異なる、全く新しい作用機序の薬剤を開発することが望まれる。

10 NOSのアイソフォームは少なくとも三種類存在するという説が、遺伝子解析から現在のところ有力である。即ち、神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるnNOS（タイプ1）、血管内皮細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるeNOS（タイプ3）、そしてマクロファージやその他多くの細胞
15 でサイトカインや生体内微量毒素（lipopolysaccharide, LPS）刺激により誘導合成されて、見かけ上はカルシウム非依存性であるiNOS（タイプ2）である（Nathan et al., FASEB J. 16, 3051-3064, 1992; Nagafuji et al., Mol. C hem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995）。

20 脳虚血に伴う脳組織障害の有力な機序として、細胞外グルタミン酸濃度の上昇、シナプス後部に存在するグルタミン酸受容体の異常な活性化、細胞内カルシウム濃度の上昇、カルシウム依存性酵素の活性化という一連の経路が提唱されている
25 （Siesjö, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 155-185, 1981; Siesjö, J. Neurosurg. 60, 883-908, 1984; Choi, Trends Neurosci. 11, 465-469, 1988; Siesjö and Bengtsson, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9, 127-140, 1989）。前述した様に、nNOSはカルシウム依存性であるので、このタイプのNOSアイソフォームの異常な活性化を阻害することが、NOS阻害剤による神経

細胞の保護作用を発揮しているものと考えられている (Dawson et al., *Annals Neurol.* 32, 297-311, 1992)。

事実、nNOSのmRNA量とnNOS含有神経細胞数はラット局所脳虚血後早期から増大し始め、その経時変化は梗塞巣出現のそれと一致する (Zhang et al., *Brain Res.* 654, 85-95, 1994)。また、マウス局所脳虚血モデルに於いて、少なくとも梗塞巣縮小作用が認められるN^G-nitro-L-arginine (L-NA) の用量範囲ではnNOS活性の障害率と梗塞巣の縮小率は相関する (Carreau et al., *Eur. J. Pharmacol.* 256, 241-249, 1994)。さらに、nNOSノックアウトマウスでは、局所脳虚血後に観察される梗塞巣の体積が対照と比較して有意に小さいことが報告されている (Huang et al., *Science* 265, 1883-1885, 1994)。

一方、NOは、血管内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) の少なくとも一つの本体であるため、血管の張力と血流量の調節に関与していると考えられている (Moncada et al., *Pharmacol. Rev.* 43, 109-142, 1991)。事実、ラットにL-NAを高用量投与すると、用量依存的に体血圧の上昇とともに脳血流量の低下が観察される (松居徹ら, *実験医学*, 11, 55-60, 1993)。脳には、一定範囲の体血圧の変動にかかわらず脳血流量を一定に維持する機構 (「自己調節機構」と一般に呼ばれている) が備わっている (佐野圭司 監修「脳卒中実験ハンドブック」アイピーシー, 247-249, 1990)。松居らの報告は、この「自己調節機構」が作動しなくなっていることを示唆するものである。従って、脳虚血時に、特にeNOSをある程度以上に障害すると脳血流量の低下と体血圧の上昇が生じ、微小循環動態が悪化し、最終的には虚血病変が拡大することが考えられる。また、eNOSノックアウトマウスでは、局所脳虚血後に観察される梗塞巣は対照と比較して大きく、これは、L-NAの投与で有意に縮小されたという (Huang et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 981-987, 1996)

。これらの報告は、eNOS由来のNOは、恐らくは血管拡張作用や血小板凝集抑制作用等を介して脳組織に保護的に働くことを示している。

これまでに、本発明者らは、NOSの阻害剤として知られ既知物質であるL-NAが、実験的脳虚血後に発生する脳浮腫、脳梗塞 (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992; 特開平6-192080号公報)、神経細胞壊死 (Nagafuji et al., Eur. J. Pharmacol. Env. Tox. 248, 325-328, 1993) を改善する作用を有することを見い出した。一方で、比較的高用量のNOS阻害剤は、虚血性脳損傷に対して無効、あるいはかえって増悪させることも報告されている (Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 175-192, 1994; 長藤寿昭, 松居徹, 実験医学, 13, 127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。しかしながら、永久あるいは一時的な脳虚血モデルにおいて、脳内や血中のNOあるいはNO関連代謝産物の変化を報告した論文の結果は、すべて一致して増大していることも事実である (長藤寿昭, 松居徹, 実験医学, 13, 127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

脳虚血モデルに対するNOS阻害剤の効果について、相反する報告がなされている理由として、使用したNOS阻害剤の、nNOSに対する選択性の低さが考えられる。事実、L-NAやN^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を始めとする既存のNOS阻害剤の中には、特定のNOSアイソフォームに高い選択的阻害作用を有するものは存在しない (Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。従って、虚血性脳血管障害治療剤としては、nNOSに対して選択的な阻害作用を有するものが望ましいと考えられる。(Nowicki et al., Eur. J. Phar

macol. 204, 339-340, 1991; Dawson et al.,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 6368-6371,
1991; Iadecola et al., J. Cereb. Blood F
low Metab. 15, 52-59, 1995; Iadecola et
5 al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 378-
384, 1995; 長藤寿昭, 松居徹, 実験医学, 13, 127-135, 19
95; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropat
hol. 26, 107-157, 1995)。

なお、nNOS阻害剤には、頭部外傷 (Oury et al., J. Bio
10 l. Chem. 268, 15394-15398, 1993; MacKenzi
e et al., Neuroreport 6, 1789-1794, 199
5; Mesenge et al., J. Neurotrauma. 13, 11
-16, 1996; Wallis et al., Brain Res., 71
0, 169-177, 1996)、頭痛や痛み (Moore et al., B
15 r. J. Pharmacol. 102, 198-202, 1991; Olesen
n., Trends Pharmacol. 15, 149-153, 1994)、
パーキンソン氏病 (Youdim et al., Advances Neuro
l. 60, 259-266, 1993; Schulz et al., J. Ne
urochem. 64, 936-939, 1995; Hantraye et
20 al., Nature medicine 2, 1017-1021, 1996)
、アルツハイマー病 (Hu and El-FaKahany, Neurore
port 4, 760-762, 1993; Meda et al., Natu
re 374, 647-650, 1995)、痙攣 (Rigaud-Monne
t et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14,
25 581-590; 1994)、モルヒネ耐性や依存 (Kolesnikov e
t al., Eur. J. Pharmacol. 221, 399-400, 19
92; Cappendijk et al., Neurosci Lett. 1
62, 97-100, 1993) に対する治療剤としての可能性も示唆されてい

る。

- 一方、ある種のサイトカインやLPSにより、マクロファージやグリア細胞等の免疫担当細胞やその他の細胞中にiNOSが誘導合成され、発生する大量のNOが血管を拡張し致命的な血圧低下を招くため、iNOS阻害剤は敗血症ショックに有効ではないかと考えられている (Kilbourn and Griffith, J. Natl. Cancer Inst. 84, 827-831, 1992; Cobb et al., Crit. Care Med. 21, 1261-1263, 1993; Lorente et al., Crit. Care Med. 21, 1287-1295, 1993)。さらに、iNOS阻害剤は、慢性関節リウマチや変形関節症 (Farrell et al., Ann. Rheum. Dis. 51, 1219-1222, 1992; Hauselmann et al., FEBS Lett. 352, 361-364, 1994; Islante et al., Br. J. Pharmacol. 110, 701-706, 1993)、ウイルス性または非ウイルス性感染症 (Zembvitz and Vane, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 2051-2055, 1992; Koprowski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 3024-3027, 1993)、糖尿病 (Kolb et al., Life Sci. PL213-PL217, 1991) に対する治療剤として有用であることが示唆されている。
- これまでに、nNOSに対してある程度選択性を示すNOS阻害剤として、N^G-cyclopropyl-L-arginine (L-CPA) (Lamberte et al., Eur. J. Pharmacol. 216, 131-134, 1992)、L-NA (Furfine et al., Biochem. 32, 8512-8517, 1993)、S-methyl-L-thiocitrulline (L-MIN) (Narayanan and Griffith, J. Med. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 269, 26

677-26683, 1994; WO95/09619号公報; Narayan
an et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-1111
0, 1995; Nagafuji et al., Neuroreport 6,
1541-1545, 1995)、S-ethyl-L-thiocitrul
5 line (L-EIN) (Furfine et al., J. Biol. Ch
em. 269, 26677-26683, 1994; WO95/09619号公
報; Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 1
1103-11110, 1995)、ARL17477 (Gentile et
al., WO95/05363号公報; Zhang et al., J. C
10 ereb. Blood Flow Metab., 16, 599-604, 1
996) が報告されている。

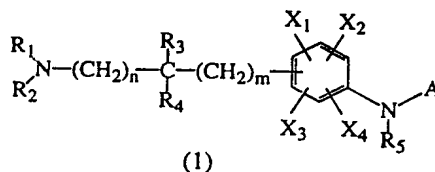
また、iNOSに対してある程度選択性を示す阻害剤として、N^c-imin
oethyl-L-ornithine (L-NIO) (McCall et
al., Br. J. Pharmacol. 102, 234-238, 1991)、
15 aminoguanidine (AG) (Griffith et al., B
r. J. Pharmacol. 110, 963-968, 1993; Hasan
et al., Eur. J. Pharmacol. 249, 101-106,
1993) 等が報告されている。

20 発明の開示

本発明の目的は、脳内の主に神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性で
あるnNOS、あるいは、誘導型で、見かけ上カルシウム非依存性であるiNO
Sに対して阻害作用を有する、脳血管障害（脳出血、くも膜下出血、脳梗塞[ア
テローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性塞栓症]、一過性脳虚血発作、脳浮腫）
25 、頭部外傷、脊椎損傷、痛み（頭痛[片頭痛、緊張型頭痛、群発性頭痛、慢性発
作頭痛]）、パーキンソン氏病、アルツハイマー病、痙攣、モルヒネ耐性や依存、
敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または非ウイル
ス性感染症、糖尿病に対する治療剤として有用な新規化合物を提供することにあ

る。

本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一般式（1）



（式中、

5 R_1 、 R_2 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基を示すか、一緒になって3～8員環を形成してもよい。

R_3 、 R_4 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、一緒になって炭素数3～10の単環もしくは縮合環を形成してもよい。

10 R_5 は、水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基を示す。

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、ハロゲン原子および（または）低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、 NX_5X_6 、 $C(=O)X_7$ を示し、

ここで、 X_5 、 X_6 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよく；

X_7 は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、 NX_8X_9 を示し；

ここで、 X_8 、 X_9 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい。

25 A は、置換基を有していてもよいベンゼン環、または、置換基を有していてもよ

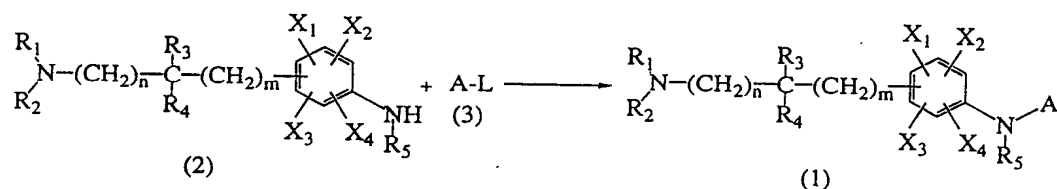
く、かつ、異項原子として窒素原子を1個以上含む5～6員環の芳香族複素環を示す。

n、mは、各々、0または1の整数を示す。)

- 5 で表される芳香族アミン誘導体、またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩が、type 1 NOSなどに対する阻害作用を有し、脳血管障害治療剤（特に閉塞性脳血管障害の治療剤）として著明な効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

さらに、本発明は、反応経路（A）

反応経路（A）



- 10 で示される、一般式（1）の化合物を製造する方法、すなわち、一般式（2）
（式中、
R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂、X₃、X₄、n、mは、前記と同一のものを示し
；

- 15 R₅は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)
で示される置換アニリン、と一般式（3）

（式中、

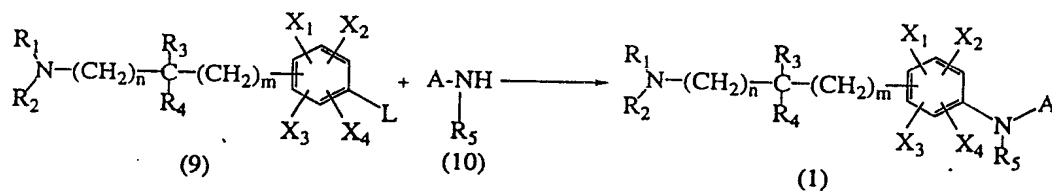
Aは、前記と同じ意味を示し；

Lは、脱離基を示す。)

- 20 で表される化合物を反応させ、一般式（1）で表される化合物を製造する方法を提供する。

また、本発明は、反応経路（B）

反応経路 (B)



で示される製造方法、すなわち、

一般式 (9)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 L 、 n 、 m は、前記と同一のものを示す。)

で示される置換ベンゼンと一般式 (10)

(式中、 A 、 R_5 は前記と同一のものを示す。)

で表される化合物を反応させ、一般式 (1) で表される化合物を製造する方法も提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、 A における、異項原子として窒素原子を1個以上含む5～6員環の芳香族複素環としては、ピロール環、ピロールー1-オキシド環、ピラゾール環、ピラゾールー1-オキシド環、ピラゾールー2-オキシド環、ピラゾールー1, 2-ジオキシド環、イミダゾール環、イミダゾールー1-オキシド環、イミダゾールー3-オキシド環、イミダゾールー1, 3-ジオキシド環、イソオキサゾール環、イソオキサゾールー2-オキシド環、オキサゾール環、オキサゾールー3-オキシド環、イソチアゾール環、イソチアゾールー1-オキシド環、イソチアゾールー1, 1-ジオキシド環、イソチアゾールー1, 2-ジオキシド環、イソチアゾールー2-オキシド環、チアゾール環、チアゾールー1-オキシド環、チアゾールー1, 1-ジオキシド環、チアゾールー3-オキシド環、ピリジン環、ピリジンーN-オキシド環、ピリダジン環、ピリダジンー1-オキシド環、ピリダジンー1, 2-ジオキシド環、ピリミジン環、ピリミジンー1-オキシド環、ピリミジンー1, 3-ジオキシド環、ピラジン環、ピラジンー1-オキシド環、ピラジンー1, 4-ジオキシド環などが挙げられる。

Aにおける置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、 $NX_{10}X_{11}$ 、 $C(=O)X_{12}$ を示し；

ここで、 X_{10} 、 X_{11} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよく；

X_{12} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、 $NX_{13}X_{14}$ を示し；

ここで、 X_{13} 、 X_{14} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい。

低級アルキル基とは、直鎖の炭素数1～6のアルキル基、分岐もしくは環状の炭素数3～8のアルキル基を表し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*i*-プロピル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*t*-ペンチル基、*i*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

低級アルケニル基とは、直鎖の炭素数2～6のアルケニル基、分岐の炭素数3～6のアルケニル基を表し、例えば、ビニル基、アリル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基などが挙げられる。

低級アルキニル基とは、直鎖の炭素数2～6のアルキニル基、分岐の炭素数3～6のアルキニル基を表し、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-エチル-2-プロピニル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは、直鎖の炭素数1～6のアルコキシ基、分岐もしくは環状の炭素数3～8のアルコキシ基を表し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i*-プロポキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*i*-ペン
5 トキシ基、ネオペントキシ基、*t*-ペントキシ基、*i*-ヘキソキシ基、シクロ
プロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキソキシ基、
シクロヘプトキシ基、シクロオクトキシ基などが挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、直鎖の炭素数1～6のアルキルチオ基、分岐もしくは環状の炭素数3～8のアルキルチオ基を表し、例えば、メチルチオ基、エチル
10 チオ基、*n*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*n*-ヘ
キシルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、
t-ブチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*t*-ペンチルチ
オ基、*i*-ヘキシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シク
15 ロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプトチルチオ基、シクロオク
チルチオ基などが挙げられる。

アシル基とは、ホルミル基の他に、アルキル部分が低級アルキル基であるアル
キルカルボニル基、アリアルカルボニル基を表し、例えば、アセチル基、プロピ
オニル基、ブチリル基、バレリル基、イソブチリル基、イソバレリル基、ピバロ
イル基、ベンゾイル基、フタロイル基、トルオイル基などが挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基とは、アルキル部分が低級アルキル基であるアル
コキシカルボニル基を表し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニ
ル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペントキ
シカルボニル基、*n*-ヘキソキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、
i-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカル
20 ボニル基、*i*-ペントキシカルボニル基、ネオペントキシカルボニル基、*t*-ペ
ントキシカルボニル基、*i*-ヘキソキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボ
ニル基、シクロブトキシカルボニル基、シクロペントキシカルボニル基、シクロ
25 ヘキソキシカルボニル基、シクロヘプトキシカルボニル基、シクロオクトキシカ

ルボニル基などが挙げられる。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。

脱離基とは、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す。

- 5 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} において、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基における置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、環状の炭素数3～8のアルキル基が挙げられる。
- 10

- R_1 と R_2 が一緒になって3～8員環を形成してもよい環、 X_5 と X_6 が一緒になって3～8員環を形成してもよい環、 X_8 と X_9 が一緒になって3～8員環を形成してもよい環、 X_{10} と X_{11} が一緒になって3～8員環を形成してもよい環、 X_{13} と X_{14} が一緒になって3～8員環を形成してもよい環とは、異項原子として窒素原子を1個以上含む複素環を表し、例えば、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、アゼパン環、アゾカン環などが挙げられる。
- 15

- R_3 と R_4 が一緒になって炭素数3～10の単環もしくは縮合環を形成してもよい環としては、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、インダン環、テトラリン環などが挙げられる。
- 20

- NX_5X_6 、 NX_8X_9 、 $NX_{10}X_{11}$ 、 $NX_{13}X_{14}$ としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ベンジルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、アセトアミド基、ベンズアミド基、N-メチルアセトアミド基、ベンズアミド基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、N-メチルtert-ブトキシカルボニルアミノ基、ピロール-1-イル基、ピラゾール-1-イル
- 25

基、イミダゾール-1-イル基、トリアゾール-1-イル基、アジリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基などが挙げられる。

- 5 C(=O)X₇としては、例えば、ホルミル基、カルボキシル基、アセチル基、プロピオニル基、シクロブチリル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、ピロリジんカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、
10 モルホリンカルボニル基などが挙げられる。

R₁、R₂としては、水素原子が好ましい。

R₃、R₄としては、水素原子、炭素数1~3の低級アルキル基、炭素数3~5の単環が好ましく、特に、水素原子、メチル基、エチル基、シクロブチル基が好ましい。

- 15 R₅としては、水素原子が好ましい。

X₁、X₂、X₃、X₄としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~3の低級アルキル基、炭素数1~3の低級アルコキシ基が好ましく、特に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基が好ましい。

- 20 Aとしては、置換基を有していてもよいベンゼン環もしくはピリジン環が好ましく、なかでも、ニトロ基、炭素数1~3の低級アルキル基、炭素数1~3の低級アルコキシ基、炭素数1~3の低級アルキルチオ基で置換されているベンゼン環もしくはピリジン環がさらに好ましく、特に、6-メトキシ-3-ニトロベンゼン-2-イル基、6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル基、6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル基、4-メチルピリジン-2-イル基が好ま
25 しい。

m、nとしては、m、nが共に0の場合、X₁、X₂、X₃、X₄以外の置換基のベンゼン核置換基はメタ置換であるのが好ましく、m+n=1の場合、X₁、X₂、

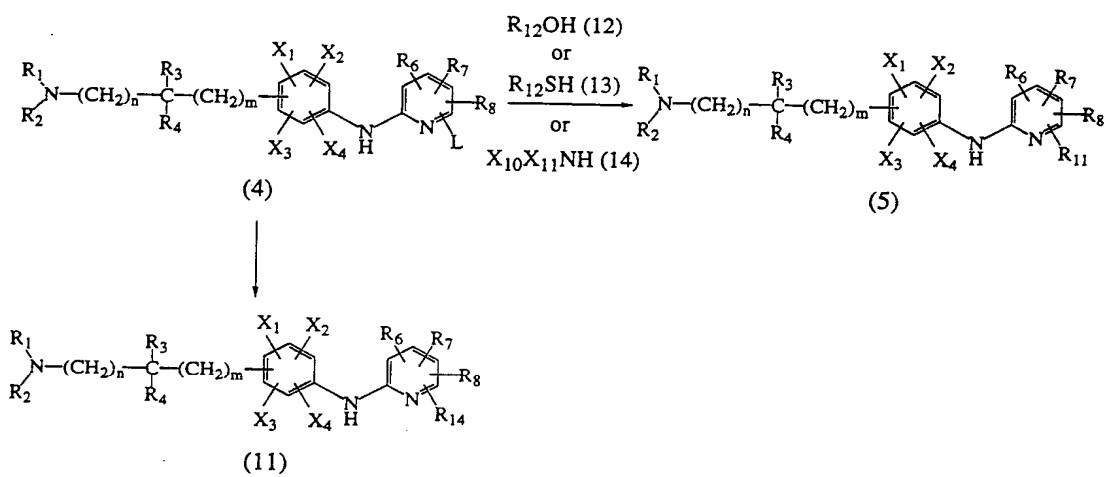
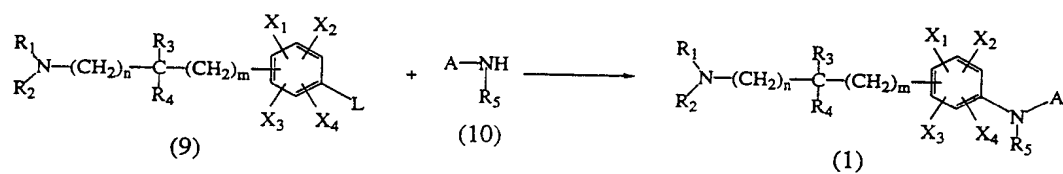
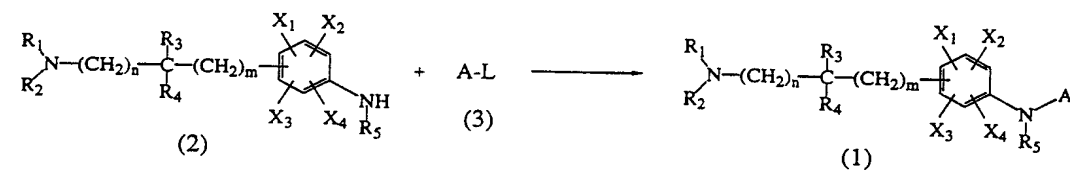
X₃、X₄以外の置換基のベンゼン核置換基はオルト置換またはパラ置換であるのが好ましい。

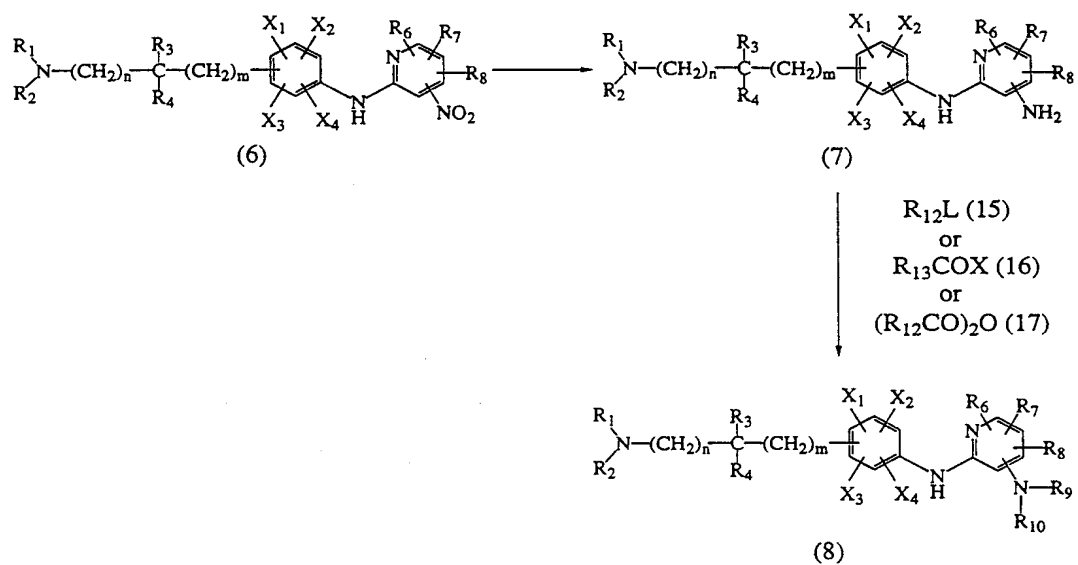
一般式(1)で表される化合物としては、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メチル-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-エチル-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-エトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メチルチオ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メチル-3-ニトロベンゼン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロベンゼン、2-(3-アミノメチル-2-メチルフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(4-アミノエチルフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチル-4-クロロフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチル-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチル-2-エトキシフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチル-2-クロロフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-アミノメチル-2-メチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-アミノメチル-4-エチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-アミノメチル-4-エトキシフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(2-アミノエチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-アミノメチル-2-クロロフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(3-(1-アミノ-シクロブチル)フェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-(4-アミノエチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-

- (3-アミノメチル-2-エトキシフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-
-(3-アミノメチル-4-クロロフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-
-(3-アミノメチル-2-(n-プロポキシ)フェニルアミノ)-4-メチル
ピリジン、2-
5 -(3-アミノメチル-4-クロロ-2-エトキシフェニルアミノ)-
4-メチルピリジン、2-
-(3-アミノメチル-2-エトキシ-4-メチルフェ
ニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-
-(3-アミノメチル-2-メトキシフェ
ニルアミノ)-4-メチルピリジン、2-
-(3-アミノメチル-2-(i-プロ
ポキシ)フェニルアミノ)-4-メチルピリジンが好ましい。

- 10 なお、本発明には一般式(1)で表される化合物のほか、その可能な互変異性
体、立体異性体、光学活性体およびこれらの混合物も含まれる。

一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば以下のようにして合成するこ
とができる。





一般式(1)で表される化合物は、一般式(2)で表される化合物を出発原料として、一般式(3)と反応させることにより合成することができる。

ここで、一般式(1)、一般式(2)、一般式(3)において、

5 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 A 、 L 、 n 、 m は、それぞれ、前記と同じ意味を表す。

すなわち、一般式(1)で表される化合物は、一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、カリウム t -ブトキシド、ナトリウム t -ブトキシド等の塩基存在下、必要に応じて銅、パラジウム、ニッケル等の金属触媒および
10 ジフェニルホスフィノエタン、ジフェニルホスフィノプロパン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等の配位子を添加し、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エタノール、 i -プロパノール等のアルコール類、または、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、1, 4-ジオキサン中で、
15 室温から反応混合物の沸点までの温度で反応させることにより合成することができる。好ましくは、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン存在下、ジメチルホルムアミド中、60℃で反応させるか、炭酸カリウム、カリウム t -ブトキシドまたはナトリウム t -ブトキシド存在下、パラジウム触媒および、ジフェニルホスフィノフェロセンまたは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルの配位子を添加し、アセトニトリルまたはトルエン中、
20 80℃～反応混合物の沸点までの温度で反応させることにより合成することができる。

また、一般式(1)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物を出発原料として、一般式(10)と反応させることにより合成することもできる。

25 ただし、一般式(1)、一般式(9)、一般式(10)において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_5 、 A 、 L 、 m 、 n は、それぞれ、前記と同じ意味を表す。

すなわち、一般式(1)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物

と一般式(10)で表される化合物を、炭酸カリウム、トリエチルアミン、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシド等の塩基存在下、好ましくはカリウム *t*-ブトキシドの存在下、必要に応じて銅、パラジウム、ニッケル等の金属触媒およびジフェニルホスフィノエタン、ジフェニルホスフィノプロパン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等の配位子を添加し、好ましくはパラジウム触媒およびジフェニルホスフィノフェロセンの配位子を添加し、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エタノール、*i*-プロパノール等のアルコール類、または、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、ジオキサン中、好ましくはトルエン中で、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは80℃で反応させることにより合成することもできる。

一般式(1)で表される化合物のうち、Aが置換基を有していてもよいピリジン環であり、さらにその置換基の1つが、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、 $\text{NX}_{10}\text{X}_{11}$ である一般式(5)で表される化合物は、脱離基の結合した一般式(4)を出発原料として合成することもできる。

ここで、一般式(4)、一般式(5)、一般式(12)、一般式(13)、一般式(14)において、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 L 、 m 、 n は、それぞれ、前記と同じ意味を表し；

R_6 は、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $\text{C}(=\text{O})\text{X}_7$ 等の電子吸引性基を表し；

R_7 、 R_8 は、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、 NX_5X_6 、 $\text{C}(=\text{O})\text{X}_7$ を表し；

ここで、 X_5 、 X_6 、 X_7 は、それぞれ、前記と同一のものを表し；

R_{11} は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、 $\text{NX}_{10}\text{X}_{11}$ を表し；

R_{12} 、 X_{10} は、それぞれ、低級アルキル基を表し；

X_{11} は、水素原子、低級アルキル基を表す。)

すなわち、式(5)で表される化合物は、例えば、式(4)で表される化合物を、所望により対応する一般式(12)、一般式(13)もしくは一般式(14)で表される化合物と、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル中、室温から反応混合物の沸点までの温度で反応させることにより合成することもできる。

一般式(1)で表される化合物のうち、Aが置換基を有していてもよいピリジン環であり、さらにその置換基の1つが低級アルキル基である一般式(11)で表される化合物は、脱離基の結合した一般式(4)に対応する低級アルキルジ炭酸エステルを求核置換反応させた化合物を脱炭酸させることにより合成することもできる。

ここで、一般式(4)、一般式(11)中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 L 、 m 、 n は、それぞれ、前記と同一のものを表し；

R_{14} は、低級アルキル基を表す。

すなわち、一般式(11)で表される化合物は、例えば、一般式(4)で表される化合物を、所望により対応する低級アルキルジ炭酸エステルと、水素化ナトリウム等の塩基存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル中、好ましくはジメチルホルムアミド中で、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で反応させた後、硫酸水溶液中、反応混合物の沸点で反応させることにより合成することもできる。

ここで、低級アルキルジ炭酸エステルとは、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、メチルマロン酸ジエチル、エチルマロン酸ジエチル、 n -プロピルマロン酸ジエチル、 i -プロピルマロン酸ジエチル、 n -ブチルマロン酸ジエチル、 i -ブチルマロン酸ジエチル、 t -ブチルマロン酸ジエチル、 n -ペンチルマロン酸ジエチルなどが挙げられる。

一般式(1)において、Aが置換基を有していてもよいピリジン環であり、さ

さらにその置換基の1つがアミノ基である一般式(7)で表される化合物は、例えば、対応する一般式(6)中のニトロ基を還元することにより合成することもできる。

ただし、一般式(6)、一般式(7)中の

5 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 、 n は、それぞれ、前記と同じ意味を表し；

R_6 、 R_7 、 R_8 は、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、 NX_5X_6 、 COX_7 を表し；

ここで、 X_5 、 X_6 、 X_7 は、それぞれ、前記と同じ意味を表し；

10 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子および(または)低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、 NX_5X_6 、 COX_7 を表し；

ここで、 X_5 、 X_6 、 X_7 は、それぞれ、前記と同じ意味を表す。

15 すなわち、一般式(7)で表される化合物は、一般式(6)で表される化合物を、エタノール、メタノール、酢酸エチル、酢酸、1,4-ジオキサン等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくは、エタノール、メタノール中、水素雰囲気下、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは、酸化白金を用いて接触還元に行うか、
20 塩化第2ニッケルおよび水素化ホウ素ナトリウム等を用いる還元反応を行い、ニトロ基を還元することにより合成することもできる。

一般式(1)において、Aが置換基を有していてもよいピリジン環であり、さらにその置換基の1つが NR_9R_{10} である一般式(8)で表される化合物は、一般式(7)を出発原料として合成することもできる。

25 ここで、一般式(7)、一般式(8)、一般式(15)、一般式(16)、一般式(17)において

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{12} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 L 、 m 、 n は、それぞれ、前記と同じ意味を表し；

R₉は、水素原子、低級アルキル基を表し；

R₁₀は、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基を表し；

R₁₃は、フェニル基で置換されてもよい低級アルキル基を表し；

Xはハロゲン原子を表す。

5 すなわち、一般式（８）で表される化合物は、一般式（７）で表される化合物を、所望により対応する一般式（１５）、一般式（１６）もしくは一般式（１７）で表される化合物とトリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で反応させることにより合成することもできる。

10 上記式（１）、式（５）、式（７）、式（８）、式（１１）で表される化合物を合成する際、これら合成過程において１級または２級アミノ基に保護基が必要である場合は、適当な樹脂で保護した後またはGreen and Wuts.
"PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" 2nd Edition, John Wiley & Sons Inc.,
15 c., p. 309, 1991に記載されている適当な保護基で保護した後、各反応に付す。また、必要に応じてその脱保護反応を行う。アミノ基の保護基としては、例えば、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

アミノ基の保護反応は、例えば*t*-ブトキシカルボニル化は、反応に影響を及
20 ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エタノール、*i*-プロパノール等のアルコール類、または塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、１，４-ジオキサン中、トリエチルアミン、４-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基存在下、二炭酸ジ-*t*-ブチルと０℃から室温で反応させることにより行うことができる。

また、Wang Resinを用いたアミノ基の保護反応は、反応に影響を及
25 ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、１，４-ジオキサン中、４-メチルモルホリン、トリエチルアミン、４-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基存在下、４-ニトロフェニルオキシカルボニル-Wang Resin (Tetrahedron Lett., 37, 937-940 (199

6))と0℃から室温で反応させることにより行うことができる。

アミノ基の脱保護反応は、例えば保護基がtert-ブトキシカルボニル基、または、保護基が前記に示したWang resinの場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、塩化メチレン中または無溶媒で0℃から室温でトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等の脱保護剤を用いて行うのが好ましく、特に無水条件下、室温でトリフルオロ酢酸を用いるのが好ましい。

一般式(1)で表される本発明化合物中、その構造中に不斉炭素を有しているものは、それらの純粋な立体異性体および光学活性体は当該分野において公知の方法、例えば、光学異性体分離カラムによるクロマトグラフ法や分別結晶を適用して得ることができる。

一般式(1)で表される本発明化合物の医薬として許容される塩は、医薬上許容し得る塩であれば特に制限は無いが、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等との無機酸塩、蟻酸、酢酸、フマル酸、酒石酸等との有機酸塩、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

本発明化合物またはその塩は、適当な賦形剤、補助剤、滑沢剤、防腐剤、崩壊剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、着色剤、風味剤または芳香剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤・乳剤、注射剤等の形態にして、経口または非経口的に投与することができる。脳血管障害の超急性期(発作直後)、急性期(発作～2、3日まで)、亜急性期(発作後2、3日～2週間後)では、主として筋肉注射もしくは静脈注射により投与する。さらに、慢性期(発作後第3週以降)においては、適宜経口摂取も可能である。

本発明化合物またはその塩の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、一般に経口では1日当たり0.5～5mg/bodyであり、非経口では1～10mg/bodyである。なお、一般的に同用量を投与しても患者により血中濃度が大きく異なる

ることがあるため、薬剤の血中濃度をモニターしながら患者毎に薬剤の至適用量を決定することが理想的である。

5 内服剤として製剤化する場合は、例えば製剤用担体としては、乳糖、ショ糖、ソルビット、マンニット、ジャガイモデンプンまたはトウモロコシデンプン等のデンプンまたはデンプン誘導体、セルロース誘導体もしくはゼラチンの様な通常使用し得る助剤が適当であり、同時に例えばステアリン酸マグネシウム、カルボワックスまたはポリエチレングリコールの様な滑沢剤を添加することができ、これらの混合物を常法により、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等にすることができる。

10 水性製剤として製剤化する場合は、例えば注射用蒸留水に有効量の主成分を溶解し、必要に応じて、抗酸化剤、安定剤、溶解補助剤、緩衝剤、保存剤等を加え、完全に溶解した後、常法によりろ過、充填、密封し、高圧蒸気滅菌法、乾熱滅菌法等により滅菌して注射剤を調製することができる。

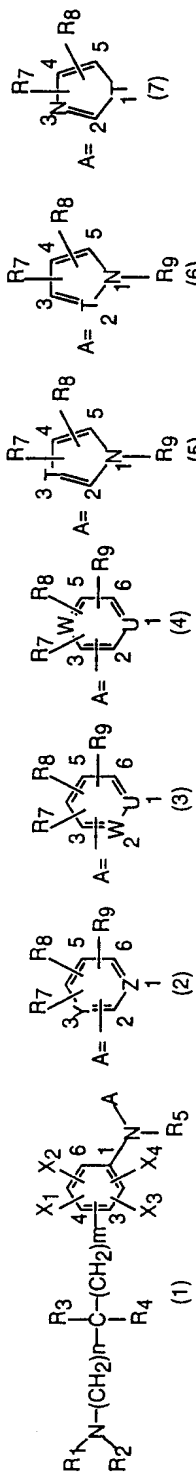
15 凍結乾燥剤として製剤化する場合は、注射用蒸留水に主成分を溶解した水溶液を常法により凍結乾燥してもよく、また必要に応じて、凍結乾燥の行いやすい賦形剤として、マンニトール、イノシトール、ラクトース、マルトース、スクロース等の糖または糖アルコール類あるいはグリシン等を添加して常法通り凍結乾燥を行い、調製することができる。

実施例

20 実施例化合物の一覧表を表1～表37に示す。

表1

【表1】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W [*] の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|--------|--------|---|----|----|---|----|------|
| 1 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 2 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 3 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 4 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 5 | (2) | CR6 | N | NHMe | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 6 | (2) | CR6 | N | NHMe | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 7 | (2) | CR6 | N | NHEt | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 8 | (2) | CR6 | N | NHEt | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 9 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 10 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 11 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NH2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 12 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NH2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 13 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 14 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 15 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

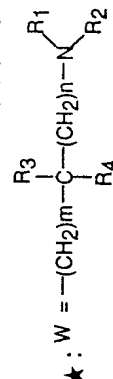
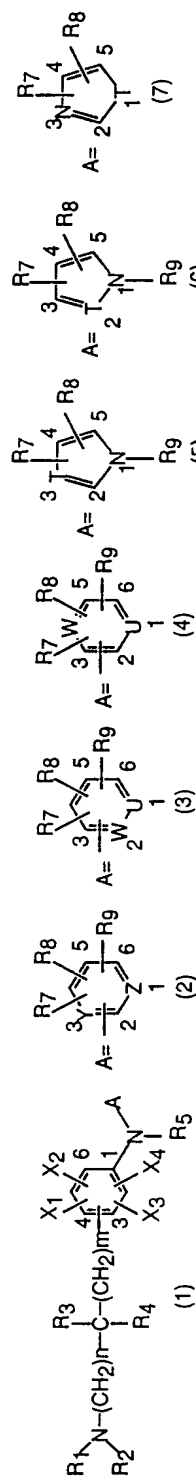


表 2

【表 2】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-----|--------|------|------|--------|------|-------|------|------|---------|--------|--------|---|------------|------------|---|----|------|
| 16 | (2) | CR6 | N | NH2 | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 17 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 18 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 19 | (2) | CR6 | N | NH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 20 | (2) | CR6 | N | NH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 21 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 22 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 23 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 24 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 25 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | indan-2-yl | indan-2-yl | 0 | H | |
| 26 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | indan-2-yl | indan-2-yl | 0 | H | HCl |
| 27 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Cl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 28 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Cl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 29 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 30 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

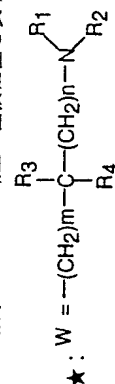
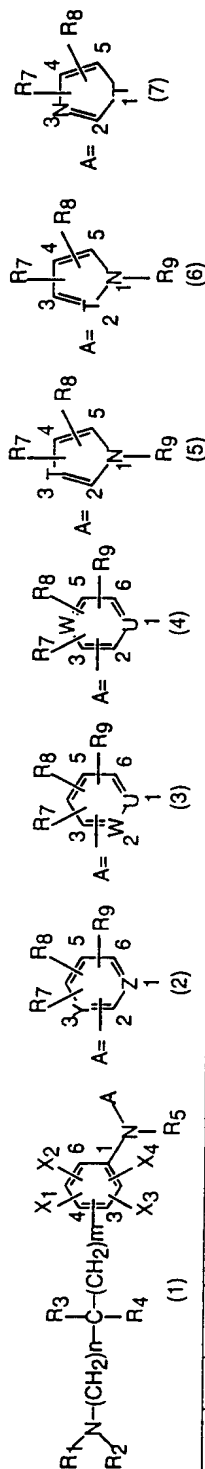


表 3

【表 3】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|------|------|---------|------|------|------|------|---------|--------|--------|---|----|----|---|----|------|
| 31 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 32 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 33 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHnPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 34 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHnPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 35 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NMe2 | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 36 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-NMe2 | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 37 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Cl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 38 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Cl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 39 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 40 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 41 | (2) | CR6 | N | CF3 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 42 | (2) | CR6 | N | CF3 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 43 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 44 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 45 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

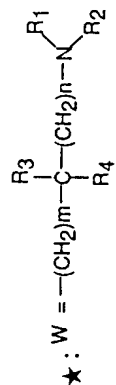
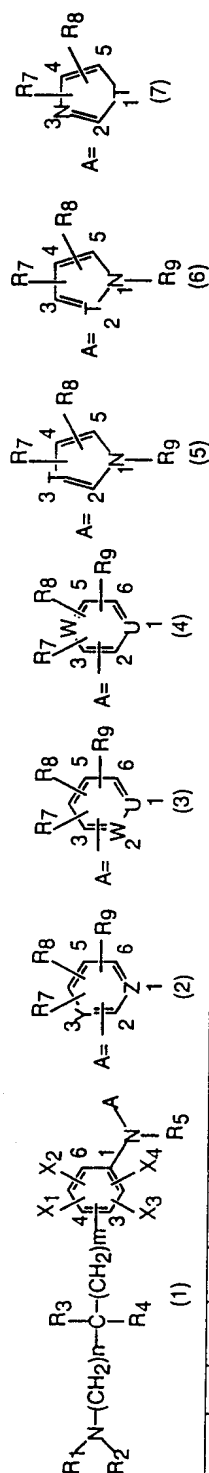


表 4

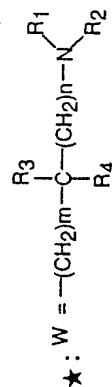
【表 4】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W [*] の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-----|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------|----------|---|----|----|---|----|------|
| 46 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-OBn | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Ac | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 47 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-OBn | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 48 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-cyclobutyl | 5-H | 6-H | 3 | Bz | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 49 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-cyclopentyl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 50 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-piperidino | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 51 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-O(CH2)2Ph | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 52 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 53 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 54 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-nPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Bn | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 55 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-iPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 56 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OH | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 57 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 58 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH2CH2Ph | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 59 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 60 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SH | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH2CH2Cl | CH2CH2Cl | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

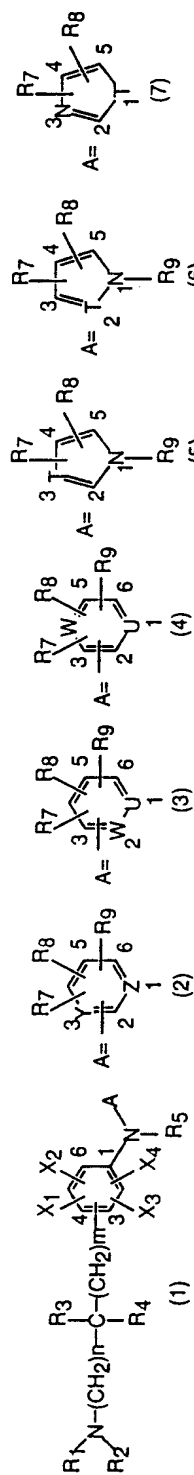
*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。



【表5】

表5



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|-------|-------|--------|------|---------|--------|------|---------|----|----|---|----|----|---|-----|------|
| 61 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 62 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 63 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SiPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 64 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SiPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Et | HCl |
| 65 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-NO2 | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 66 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-NO2 | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 67 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO2 | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-NHAc | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 68 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO2 | 6-Et | 2-H | 4-NHBn | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 69 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-NO2 | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | nPr | HCl |
| 70 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-NO2 | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 71 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Bn | HCl |
| 72 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 73 | (2) | CR6 | N | CONH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-F | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 74 | (2) | CR6 | N | CONH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-Br | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 75 | (2) | CR6 | N | CF3 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-CH2Br | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

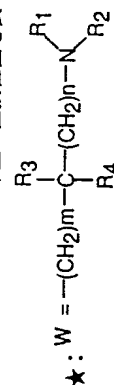
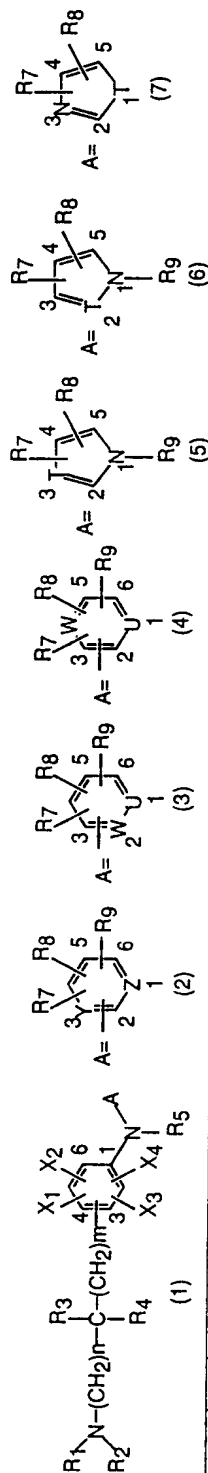


表 6

【表 6】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-----|--------|------|------|-------|-------|-------------------|------|------|---------|----|----|---|----------|----------|---|----|------|
| 76 | (2) | CR6 | N | CF3 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 77 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 78 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-nPr | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 79 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-NHMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 80 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-NHEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 81 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-NMe2 | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 82 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-pyrrolidin-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 83 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OH | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 84 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 85 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-Me | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 86 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-F | 4-H | 5-Et | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH2CH2OH | CH2CH2OH | 0 | H | HCl |
| 87 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 88 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 89 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-OH | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 90 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

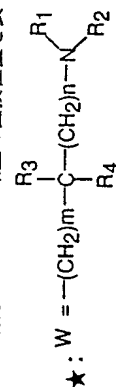
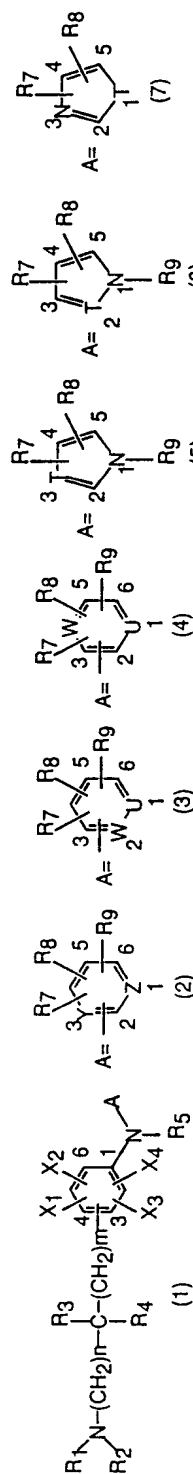


表 7

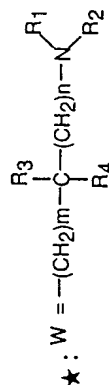
【表 7】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W [*] の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-----|--------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------|----------|---|-----------------|----|---|----|-----|
| 91 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 92 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-CN | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | H | HCl |
| 93 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-CN | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | ⁿ Pr | H | 0 | H | HCl |
| 94 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclobutylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | HCl |
| 95 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclopentylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)2- | - | 0 | H | HCl |
| 96 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclohexylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)3- | - | 0 | H | HCl |
| 97 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)4- | - | 0 | H | HCl |
| 98 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Me | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 99 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Et | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 100 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Me | Me | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 101 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | -(CH2)3- | Me | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 102 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | -(CH2)4- | -(CH2)3- | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 103 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | -(CH2)6- | -(CH2)6- | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 104 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH2OH | H | 0 | H | HCl |
| 105 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH2CH2OH | H | 0 | H | HCl |

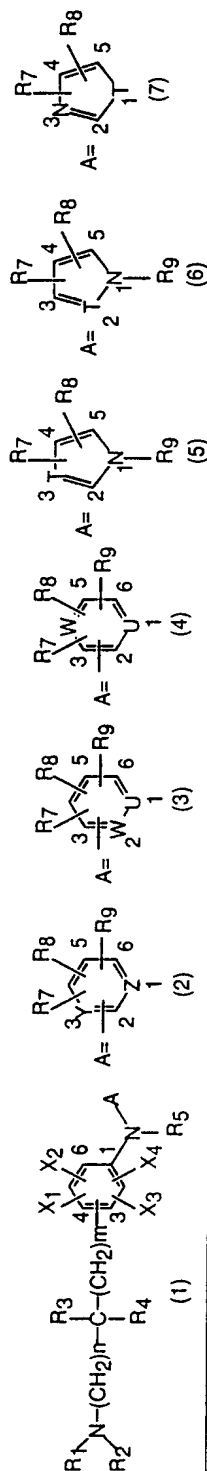
*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。



【表8】

表 8



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|-------|-------|-------|------|------|------|------|---------|----|----|---|----|----|---|-----|------|
| 106 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-OMe | 5-H | 6-NO2 | 2-H | 4-Ph | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 107 | (2) | CR6 | N | OH | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 108 | (2) | CR6 | N | CHO | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 109 | (2) | CR6 | N | CO2H | 4 | 2-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 110 | (2) | CR6 | N | CONH2 | 4 | 2-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 111 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 4 | 2-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-Me | 6-Me | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 112 | (2) | CR6 | N | CN | 4 | 2-H | 5-H | 6-Et | 2-Me | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 113 | (2) | CR6 | N | CF3 | 5 | 2-Me | 4-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-Br | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 114 | (2) | CR6 | N | NO2 | 4 | 2-H | 5-OEt | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 115 | (2) | CR6 | N | H | 5 | 2-H | 4-NO2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 116 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 117 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Et | HCl |
| 118 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | nPr | HCl |
| 119 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 120 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Bz | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

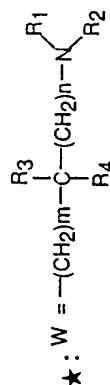
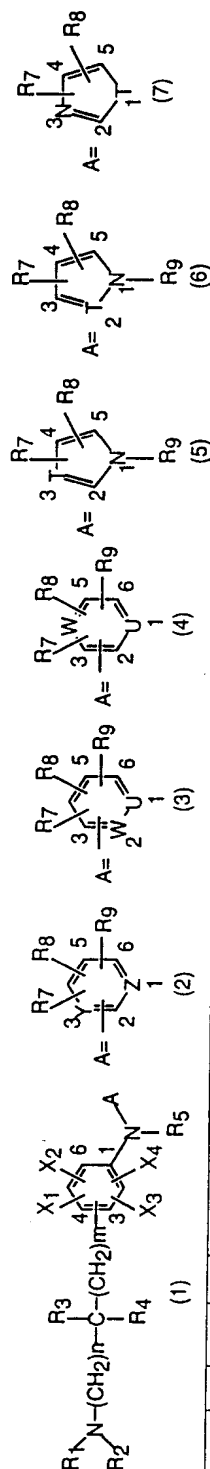


表9

【表9】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | w [*] の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|---------|----|---|----------|----|---|-------|-----|
| 121 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | CO2Me | HCl |
| 122 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | CO2Et | HCl |
| 123 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-Ph | 6-H | 2 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | HCl |
| 124 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-CONH2 | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | CH2OH | H | 0 | H | HCl |
| 125 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | CH2Br | H | 0 | H | HCl |
| 126 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 127 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-CH2OH | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 128 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | Bn | H | 0 | H | HCl |
| 129 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | CH2CH2Ph | H | 0 | H | HCl |
| 130 | (2) | CR6 | N | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | CH2OH | H | 0 | H | HCl |
| 131 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 132 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-Cl | 4-OMe | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 133 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-NHAc | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 134 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 135 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-CONH2 | 5-H | 6-H | 2 | CH2CH2F | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

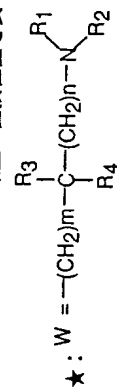
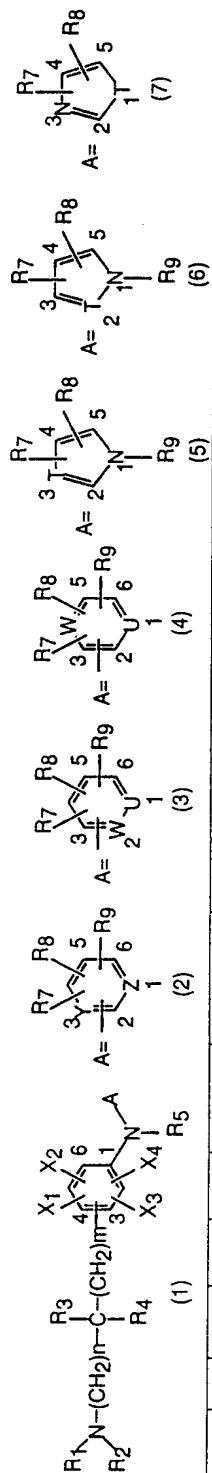


表 10

【表 10】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|-----|-----|--------|-----------|------|-------|--------|----------|-------|------|---------|----|----|---|----|----|---|-----|------|
| 136 | (2) | CR6 | N | H | 4 | 2-CONMe2 | 5-H | 6-OMe | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 137 | (2) | CR6 | N | H | 4 | 2-CONHMe | 5-H | 6-Et | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 138 | (2) | CR6 | N | H | 4 | 2-NHAc | 5-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 139 | (2) | CR6 | N | H | 4 | 2-NHCO2Me | 5-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 140 | (2) | CR6 | N | H | 4 | 2-NHBz | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 141 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-F | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 142 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-Br | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 143 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-H | 2-CO2H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 144 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-H | 2-H | 3-CO2Me | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 145 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-H | 2-H | 3-CONHMe | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 146 | (2) | CR6 | N | NO2 | 5 | 2-H | 4-H | 6-H | 2-H | 3-H | 5-CHO | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 147 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 3-H | 4-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | CHO | HCl |
| 148 | (2) | CR6 | N→O | H | 2 | 3-H | 4-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 149 | (2) | CR6 | N→O | H | 2 | 3-H | 4-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 150 | (2) | CR6 | N→O | H | 2 | 3-H | 4-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

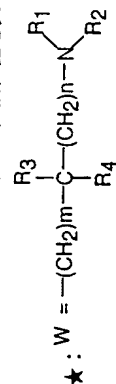
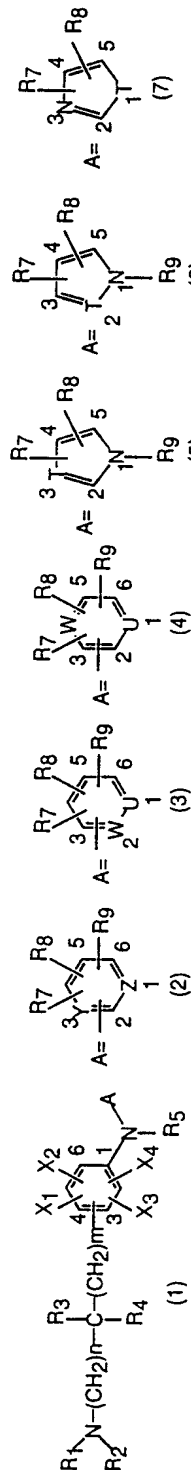


表 1 1

【表 1 1】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|----|------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|-------|-------|---------|----------|----------|---|----------|----|---|----|------|
| 151 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 152 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 153 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 154 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-NHMe | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH2CH2F | CH2CH2F | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 155 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-NMe2 | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH2CH2Cl | CH2CH2Cl | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 156 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-NHEt | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH2CH2Br | CH2CH2Br | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 157 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-SMe | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 158 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-SEt | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 159 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-SnPr | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 160 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)2- | 0 | H | H | HCl |
| 161 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-nPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)3- | 0 | H | H | HCl |
| 162 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-NHnPr | 2-H | 4-H | 5-nPr | 6-H | 3 | H | H | 0 | -(CH2)4- | 0 | H | H | 2HCl |
| 163 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-F | 2-NHBn | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | -(CH2)2- | -(CH2)2- | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 164 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Cl | 2-H | 4-NHEt | 5-H | 6-H | 3 | -(CH2)3- | -(CH2)3- | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 165 | (2) | CR6 | CH | CO2H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Br | 2-H | 4-H | 5-H | 6-SEt | 3 | -(CH2)4- | -(CH2)4- | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

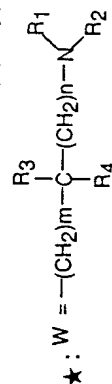


表 1 2

【表 1 2】

| 実施例 番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換 位置 | R ₇ *1 | R ₈ *1 | R ₉ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W★の置換 位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-----------|-----|-----------------|----|--------------------|------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|------------------------------------|----------------|---|--------------------|----------------|---|----------------|------|
| 166 | (2) | CR ₆ | CH | CO ₂ Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-pyrrolidin-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 167 | (2) | CR ₆ | CH | CO ₂ Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-pyrrolidin-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 168 | (2) | CR ₆ | CH | CO ₂ Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 169 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-CONH ₂ | 6-Me | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Bn | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 170 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-CONH ₂ | 6-Me | 2-H | 4-OBn | 5-H | 6-H | 3 | CH ₂ CH ₂ Ph | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 171 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-CONMe ₂ | 6-Me | 2-F | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 172 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-CONMe ₂ | 6-Me | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 173 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHAc | 5-H | 6-Me | 2-Br | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Ac | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 174 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHAc | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 175 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHAc | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 176 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHBn | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 177 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHBn | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | HCl |
| 178 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-NHBz | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Bz | H | 0 | Me | Et | 0 | H | HCl |
| 179 | (2) | CR ₆ | CH | CF ₃ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Bn | H | 0 | H | HCl |
| 180 | (2) | CR ₆ | CH | CF ₃ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ OH | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

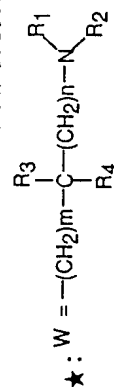
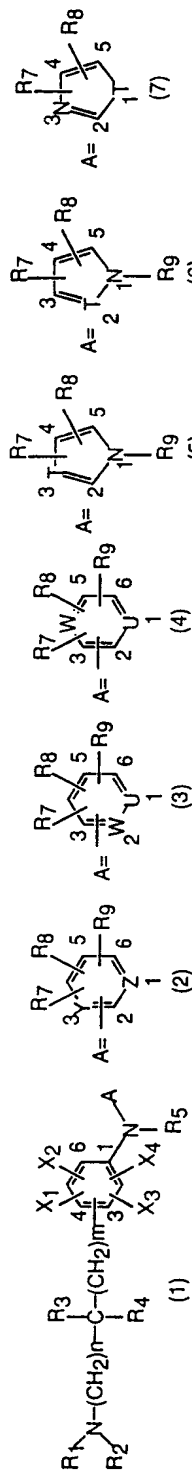


表 1 3

【表 1 3】



| 実施例 番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換 位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換 位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|------------|------|-----------|-------------------|---------|---------|------|-------|-------------|----|----|---|----------|----------|---|----|------|
| 181 | (2) | CR6 | CH | CN | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclobutyl | 2-H | 4-OH | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 182 | (2) | CR6 | CH | CN | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclopentyl | 2-H | 4-H | 5-CN | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 183 | (2) | CR6 | CH | CN | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclohexyl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 184 | (2) | CR6 | CH | OH | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 3 | H | H | 0 | CH2CH2OH | CH2CH2OH | 0 | H | 2HCl |
| 185 | (2) | CR6 | CH | OH | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-OH | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 186 | (2) | CR6 | CH | NH2 | 2 | 4-H | 5-NHCOMe | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 187 | (2) | CR6 | CH | NH2 | 2 | 4-H | 5-NHCO2Me | 6-H | 2-H | 4-CH2Ph | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 188 | (2) | CR6 | CH | NH2 | 2 | 4-H | 5-CHO | 6-H | 2-H | 4-CH2OH | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 189 | (2) | CR6 | CH | NH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-CH2OH | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 190 | (2) | CR6 | CMe | CHO | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclobutylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 191 | (2) | CR6 | CH | CHO | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclopentylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 192 | (2) | CR6 | CH | CHO | 2 | 4-H | 5-H | 6-cyclohexylthio | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 193 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-OH | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 194 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-CN | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Me | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 195 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 3 | Me | Me | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

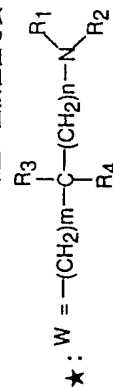


表 1 4

【表 1 4】

| 実施例番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ *1 | R ₈ *1 | R ₉ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W★の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-------|-----|-----------------|-------------------|-----------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|----------------|----------------|---|------------------------------------|----------------|---|--------------------|-----|
| 196 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | Me | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 197 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | Me | Me | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 198 | (2) | CR ₆ | CEt | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 199 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 200 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 201 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 202 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 203 | (2) | CR ₆ | CH | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | nPr | HCl |
| 204 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | CO ₂ Me | HCl |
| 205 | (2) | CR ₆ | C ⁿ Pr | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | CO ₂ Et | HCl |
| 206 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | CH ₂ OH | H | 1 | H | HCl |
| 207 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 0 | CH ₂ Ph | H | 1 | H | HCl |
| 208 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 3-H | 4-H | 6-H | 5 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 209 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 3-H | 4-H | 6-H | 5 | H | H | 1 | CH ₂ CH ₂ Ph | H | 0 | H | HCl |
| 210 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 3-H | 4-H | 6-H | 5 | H | H | 1 | CH ₂ Ph | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

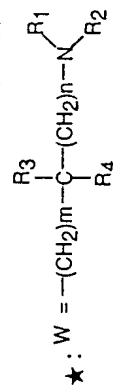
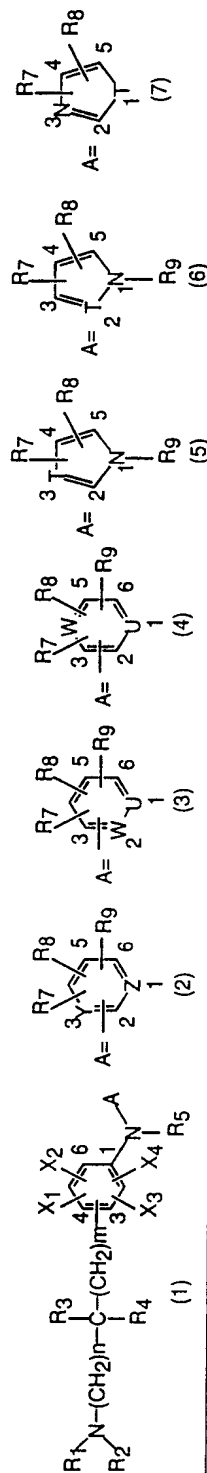


表 1 5

【表 1 5】



| 実施例番号 | A | Y | Z | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|---|---|--------|-----------------------|------|--------------------|-------|------|------|------|---------|--|----|---|------------------------------------|----|---|----|-----|
| 211 | (2) | N | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 212 | (2) | N | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 213 | (2) | N | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | 6-nPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 214 | (2) | N | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | 6-iPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 215 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 216 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-OEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 217 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-nPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 218 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-iPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 219 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ Me | 5-H | 6-NHMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Bn | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 220 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ Me | 5-H | 6-NMe ₂ | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH ₂ CH ₂ Ph | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 221 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | 6-NHEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH ₂ (CH ₂) ₂ Ph | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 222 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | 6-NHnPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 223 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 224 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ nPr | 5-H | 6-H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 225 | (2) | N | N | 2 | 4-CO ₂ nPr | 5-H | 6-H | 2-nPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Ph | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

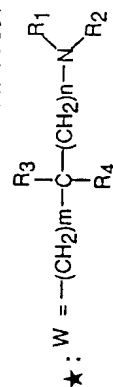
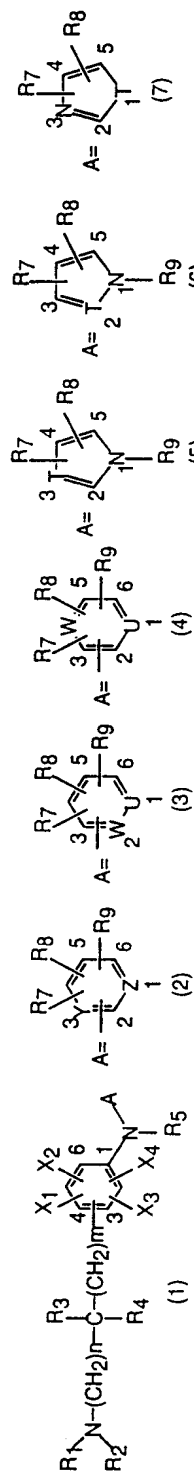


表 1 6

【表 1 6】



| 実施例番号 | A | Y | Z | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|---|---|--------|-------|---------------|---------|------|--------|---------|--------|---------|----------|----------|---|----|----|---|----|------|
| 226 | (2) | N | N | 4 | 2-CF3 | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 227 | (2) | N | N | 4 | 2-CF3 | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 228 | (2) | N | N | 4 | 2-CF3 | 5-H | 6-H | 2-H | 4-ONPr | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 229 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-CN | 6-H | 2-H | 3-H | 5-NHMe | 6-H | 4 | Ac | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 230 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-CN | 6-H | 2-H | 3-H | 5-NHEt | 6-H | 4 | Bz | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 231 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-CN | 6-H | 2-H | 3-H | 5-NHnPr | 6-H | 4 | CO2tBu | H | 1 | H | H | 0 | H | |
| 232 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-H | 6-CONH2 | 2-H | 3-H | 5-H | 6-SMe | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 233 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-H | 6-CONH2 | 2-H | 3-H | 5-H | 6-SEt | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 234 | (2) | N | N | 4 | 2-H | 5-H | 6-CONH2 | 2-H | 3-H | 5-H | 6-SnPr | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 235 | (2) | N | N | 5 | 2-OMe | 4-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 2 | Me | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 236 | (2) | N | N | 5 | 2-OEt | 4-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 2 | Me | Me | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 237 | (2) | N | N | 5 | 2-H | 4-cyclopropyl | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 2 | Et | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 238 | (2) | N | N | 5 | 2-H | 4-cyclobutyl | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 2 | Et | Et | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 239 | (2) | N | N | 5 | 2-H | 4-cyclopentyl | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-CO2H | 2 | CH2CH2Cl | CH2CH2Cl | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 240 | (2) | N | N | 5 | 2-H | 4-cyclohexyl | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-CO2H | 2 | CH2CH2Br | CH2CH2Br | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

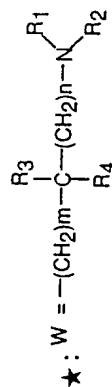
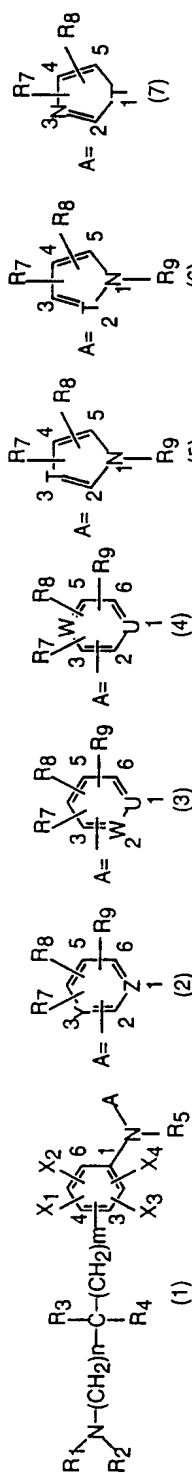


表 17

【表 17】



| 実施例 番号 | A | Y | Z | Aの置換 位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W★の 置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-----------|-----|-----|-----|------------|-------------------|------|-------------------|------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------|--|--|---|--|--|---|---------------------|------|
| 241 | (2) | N | N | 2 | 4-CHO | 5-H | 6-H | 2-H | 4-NHAc | 5-H | 6-H | 3 | -CH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ - | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 242 | (2) | N | N | 2 | 4-CHO | 5-H | 6-H | 2-H | 4-NHBz | 5-H | 6-H | 3 | -CH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ - | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 243 | (2) | N | N | 2 | 4-NH ₂ | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CONH ₂ | 6-H | 3 | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 244 | (2) | N | N | 2 | 4-NH ₂ | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CONHMe | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | Me | 2HCl |
| 245 | (2) | N | N | 2 | 4-NH ₂ | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CONHEt | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | Et | 2HCl |
| 246 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-OH | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Me | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | nPr | 2HCl |
| 247 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-OH | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Et | 3 | H | H | 0 | Et | Et | 0 | CHO | HCl |
| 248 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-H | 6-pyrrolidin-1-yl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ nPr | 3 | H | H | 0 | -CH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ - | 0 | Ac | 2HCl |
| 249 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-H | 6-piperidino | 2-H | 4-CH ₂ OH | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 0 | Bz | 2HCl |
| 250 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-F | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | 0 | CO ₂ Et | HCl |
| 251 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | CO ₂ nPr | HCl |
| 252 | (2) | N | N | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Br | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | CO ₂ tBu | HCl |
| 253 | (2) | N→O | N→O | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CH ₂ Br | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ F | CH ₂ CH ₂ F | 0 | H | HCl |
| 254 | (2) | N→O | N→O | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CN | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Cl | CH ₂ CH ₂ Cl | 0 | H | HCl |
| 255 | (2) | N→O | N→O | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-CF ₃ | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Br | CH ₂ CH ₂ Br | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

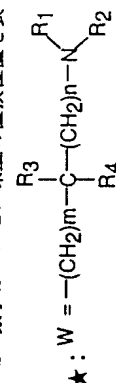
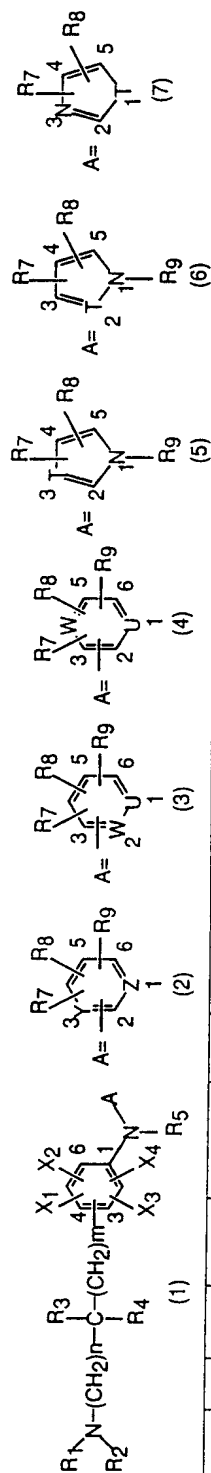


表 1 8

【表18】



| 実験例番号 | A | T | R ₆ | Aの置換位置 | R ₁₁ ¹ | R ₁₂ ¹ | R ₁₃ ¹ | X ₁ ² | X ₂ ² | X ₃ ² | X ₄ ² | W*の置換位置 | (c) | | | | | | 塩 | |
|-------|-----|-----------------|---------------------|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|------------------------------------|----------------|---|------------------------------------|----------------|---|-----|----------------|
| | | | | | | | | | | | | | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | | R ₅ |
| 256 | (5) | CR ₆ | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-Me | H | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | Me | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 257 | (5) | CR ₆ | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-Et | H | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 258 | (5) | CR ₆ | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-nPr | Me | 2-H | 4-nPr | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Et | HCl |
| 259 | (5) | CR ₆ | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-iPr | H | 2-H | 4-iPr | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 260 | (5) | CR ₆ | CO ₂ H | 2 | 4-H | 5-OMe | H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Et | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 261 | (5) | CR ₆ | CO ₂ H | 2 | 4-H | 5-OEt | H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | H | HCl |
| 262 | (5) | CR ₆ | CO ₂ H | 2 | 4-H | 5-nPr | Et | 2-nPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | iPr | HCl |
| 263 | (5) | CR ₆ | CO ₂ Me | 2 | 4-H | 5-SMe | H | 2-H | 4-H | 5-NO ₂ | 6-H | 3 | nPr | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 264 | (5) | CR ₆ | CO ₂ Et | 2 | 4-H | 5-SEt | H | 2-H | 4-H | 5-NO ₂ | 6-H | 3 | H | H | 0 | nPr | H | 0 | H | HCl |
| 265 | (5) | CR ₆ | CO ₂ nPr | 2 | 4-H | 5-SnPr | nPr | 2-H | 4-H | 5-NO ₂ | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 266 | (5) | CR ₆ | CN | 2 | 4-H | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ H | 3 | -CH ₂ CH ₂ - | | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 267 | (5) | CR ₆ | CN | 2 | 4-H | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Me | 3 | H | H | 0 | -CH ₂ CH ₂ - | | 0 | H | HCl |
| 268 | (5) | CR ₆ | CN | 2 | 4-H | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Et | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Bz | HCl |
| 269 | (5) | CR ₆ | CF ₃ | 2 | 4-H | 5-H | H | 2-H | 4-NH ₂ | 5-H | 6-H | 3 | CH ₂ CH ₂ F | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 270 | (5) | CR ₆ | CF ₃ | 2 | 4-H | 5-H | H | 2-H | 4-CONH ₂ | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ F | H | 0 | CHO | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

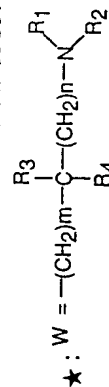
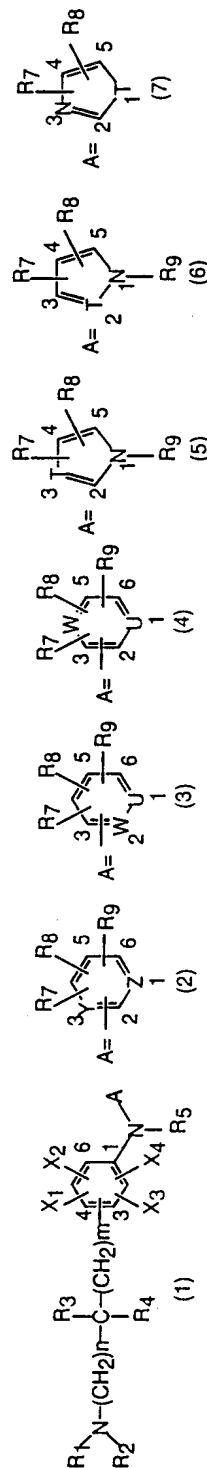


表 19



| 実験例 番号 | A | T | R ₆ | Aの置換 位置 | R ₁₁ ¹ | R ₁₂ ¹ | R ₁₃ ¹ | X ₁ ² | X ₂ ² | X ₃ ² | X ₄ ² | W*の 置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-----------|-----|-----------------|--------------------|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|--------------------|------|
| 271 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-CHO | 5-H | H | 2-F | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | CO ₂ Me | HCl |
| 272 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-CHO | 5-H | H | 2-Cl | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | CO ₂ Et | HCl |
| 273 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-H | 5-NHAc | Ac | 2-Br | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | Ac | H | 1 | H | H | 0 | H | |
| 274 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-H | 5-NHbz | H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | Bz | H | 1 | H | H | 0 | H | |
| 275 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-CONH ₂ | 5-H | H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | Me | Me | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 276 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-CONHMe | 5-H | Bz | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | Me | Me | 0 | H | 2HCl |
| 277 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-H | 5-CONH ₂ | H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | CO ₂ Et | H | 0 | H | H | 1 | H | |
| 278 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-H | 5-CONHNPr | H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 279 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-F | 5-H | CO ₂ Me | 2-H | 3-NHAc | 4-H | 5-H | 6 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 1 | H | |
| 280 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-Cl | 5-H | H | 2-H | 3-NHBz | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 281 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-Br | 5-H | H | 2-H | 2-CONHMe | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 282 | (5) | CR ₆ | NHMe | 4 | 2-H | 5-H | CO ₂ Et | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | CH ₂ CH ₂ Cl | CH ₂ CH ₂ Cl | 0 | H | H | 1 | H | HCl |
| 283 | (5) | CR ₆ | NH ₂ Et | 4 | 2-H | 5-H | H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Br | CH ₂ CH ₂ Br | 1 | H | 2HCl |
| 284 | (5) | CR ₆ | NHNPr | 4 | 2-H | 5-H | H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 285 | (5) | CR ₆ | H | 4 | 2-OH | 5-H | CO ₂ tBu | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

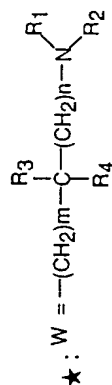


表 20

【表 20】

| 実施例番号 | A | T | Aの置換位置 | R ₁₁ *1 | R ₁₂ *1 | R ₁₃ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W*の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-------|-----|---|--------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|----------------|---|----------------|------|
| 286 | (5) | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | Me | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 287 | (5) | N | 2 | 4-NO ₂ | 5-H | H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Me | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 288 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | H | HCl |
| 289 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | Et | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Et | H | 0 | H | H | 0 | Et | HCl |
| 290 | (5) | N | 2 | 4-CF ₃ | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-OMe | 6-H | 3 | H | H | 0 | nPr | H | 0 | H | 2HCl |
| 291 | (5) | N | 2 | 4-CF ₃ | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-OEt | 6-H | 3 | nPr | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 292 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ Me | 5-H | nPr | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NHMe | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 293 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ Me | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NHEt | 3 | -CH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ - | 0 | H | H | 0 | Bz | HCl |
| 294 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | H | 2-SMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -CH ₂ CH ₂ - | - | 0 | H | HCl |
| 295 | (5) | N | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | iPr | 2-SEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Ac | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 296 | (5) | N | 2 | 4-CN | 5-H | H | 2-H | 4-OH | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ F | H | 0 | H | HCl |
| 297 | (5) | N | 2 | 4-CN | 5-H | H | 2-H | 4-F | 5-H | 6-H | 3 | Bz | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 298 | (5) | N | 2 | 4-NH ₂ | 5-H | Ac | 2-H | 4-H | 5-Cl | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 299 | (5) | N | 2 | 4-NHAc | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-Br | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 300 | (5) | N | 2 | 4-NHMe | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Cl | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

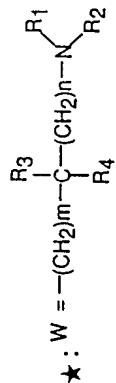
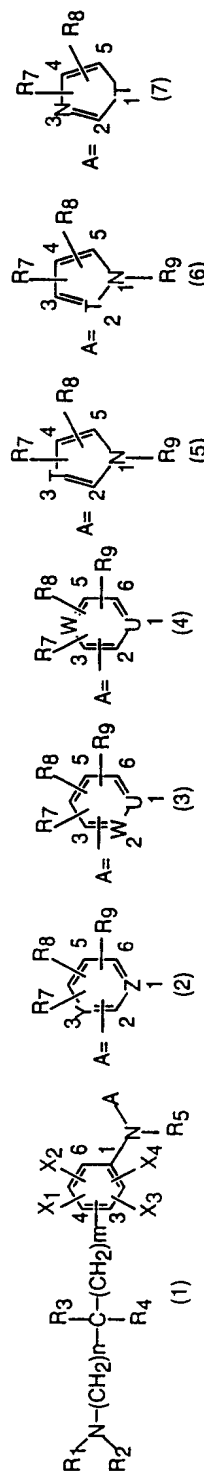


表 2 1

【表 2 1】



| 実施例 番号 | A | T | Aの置換 位置 | R ₁₁ *1 | R ₁₂ *1 | R ₁₃ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W*の 置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-----------|-----|-----|------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|--------------------|------|
| 301 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-NMe ₂ | Bz | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | CH ₂ CH ₂ Cl | CH ₂ CH ₂ Cl | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 302 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-NHEt | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 303 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-NHnPr | H | 2-H | 4-H | 5-CO ₂ H | 6-H | 3 | CH ₂ CH ₂ Br | CH ₂ CH ₂ Br | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 304 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-OH | H | 2-H | 3-CO ₂ Me | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | Me | Me | 0 | CHO | HCl |
| 305 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-OMe | H | 2-H | 3-CO ₂ Et | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | Et | Et | 0 | CO ₂ Me | HCl |
| 306 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-OEt | CO ₂ Me | 2-H | 3-H | 5-CN | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | CO ₂ Et | HCl |
| 307 | (5) | N | 2 | 4-H | 5-Me | H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-CHO | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 308 | (5) | N | 4 | 2-Me | 5-H | H | 3-CONH ₂ | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 1 | H | H | 0 | H | |
| 309 | (5) | N | 4 | 2-Et | 5-H | H | 3-H | 4-CONHMe | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 310 | (5) | N | 4 | 2-nPr | 5-H | CO ₂ Et | 3-CH ₂ OH | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | Me | Me | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 311 | (5) | N | 4 | 2-H | 5-SMe | H | 3-H | 4-CH ₂ Cl | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ OH | CH ₂ CH ₂ OH | 1 | H | 2HCl |
| 312 | (5) | N | 4 | 2-H | 5-SEt | H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 313 | (5) | N→O | 2 | 4-Me | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 314 | (5) | N→O | 2 | 4-Et | 5-H | CO ₂ tBu | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CHO | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 315 | (5) | N→O | 2 | 4-nPr | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

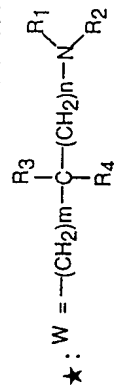
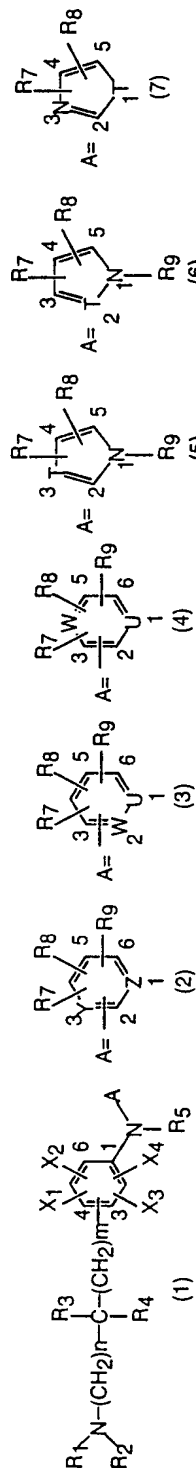


表 2.2

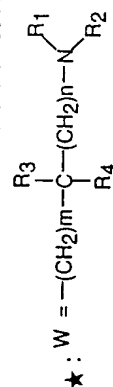
【表 2.2】



| 実施例 番号 | A | N | W | Aの置換 位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の 置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-----------|-----|---|---|------------|-----------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------------------|-------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|----|------|
| 316 | (4) | N | N | 3 | 2-NO ₂ | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 317 | (4) | N | N | 3 | 2-NO ₂ | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | Me | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 318 | (4) | N | N | 3 | 2-CO ₂ H | 5-H | 6-Et | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | Ac | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 319 | (4) | N | N | 3 | 2-CO ₂ H | 5-H | 6-H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | Et | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 320 | (4) | N | N | 3 | 2-CO ₂ Me | 5-H | 6-nPr | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | Bz | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 321 | (4) | N | N | 3 | 2-CO ₂ Et | 5-H | 6-H | 2-nPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | nPr | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 322 | (4) | N | N | 3 | 2-CO ₂ nPr | 5-H | 6-nBu | 2-H | 4-nPr | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 323 | (4) | N | N | 3 | 2-CN | 5-H | 6-OH | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 324 | (4) | N | N | 3 | 2-CN | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-NH ₂ | 6-H | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | H | 2HCl |
| 325 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-NH ₂ | 6-H | 2-H | 4-H | 5-NHMe | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 326 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-NHAc | 6-H | 2-H | 4-H | 5-NHEt | 6-H | 3 | H | H | 0 | CH ₂ CH ₂ Cl | CH ₂ CH ₂ Cl | 0 | H | 2HCl |
| 327 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-NHBz | 6-H | 2-H | 4-SMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 328 | (4) | N | N | 3 | 2-CONH ₂ | 5-H | 6-H | 2-H | 4-SEt | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ Me | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 329 | (4) | N | N | 3 | 2-CONHMe | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CH ₂ CH ₂ Br | CH ₂ CH ₂ Br | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 330 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | CH ₂ OH | H | 0 | H | 2HCl |

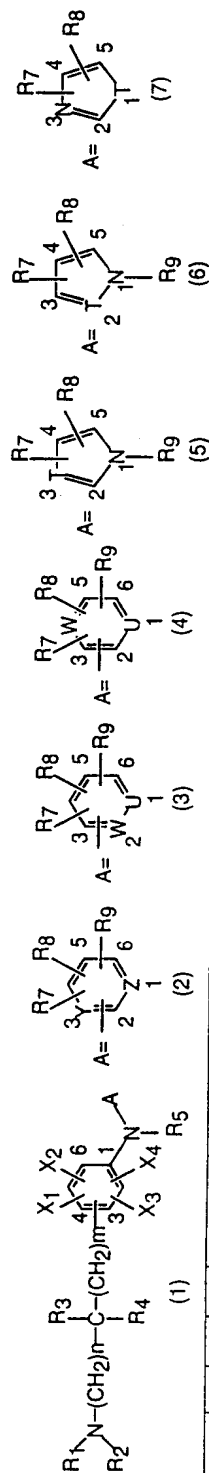
*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。



【表23】

表 23



| 実施例番号 | A | U | W | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|----|----|--------|-------------------|-------|-------------------|----------------------|------|------|-----------------------------------|---------|----|----|---|----|----|---|---------------------|------|
| 331 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-Et | 2-H | 3-H | 5-H | 6-CO ₂ H | 4 | Me | Me | 1 | H | H | 0 | Me | 2HCl |
| 332 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-nPr | 2-H | 3-H | 5-H | 6-CO ₂ Me | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 333 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-nBu | 2-H | 3-H | 5-H | 6-CO ₂ Et | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | Et | 2HCl |
| 334 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-OH | 6-H | 2-H | 3-H | 5-CN | 6-H | 4 | H | H | 0 | Me | Me | 1 | H | 2HCl |
| 335 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-OMe | 6-H | 2-H | 3-H | 5-F | 6-H | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | nPr | 2HCl |
| 336 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-OEt | 6-H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-CO ₂ NH ₂ | 4 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 337 | (4) | N | N | 3 | 2-SMe | 5-H | 6-H | 2-Cl | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | Ac | HCl |
| 338 | (4) | N | N | 3 | 2-Et | 5-H | 6-H | 2-CH ₂ OH | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 339 | (4) | N | N | 3 | 2-CF ₃ | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-CO ₂ NHMe | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | Bz | HCl |
| 340 | (4) | N | N | 3 | 2-CF ₃ | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-cyclopentyl | 6 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 341 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-pyrrolidin-1-yl | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 1 | H | H | 0 | CO ₂ tBu | |
| 342 | (4) | N | N | 3 | 2-H | 5-H | 6-piperidino | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 343 | (4) | N→ | N→ | 3 | 2-H | 5-H | 6-cyclobutyl | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 344 | (4) | N→ | N→ | 3 | 2-H | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-cyclohexylthio | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 345 | (4) | N→ | N→ | 3 | 2-H | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 4-Bn | 5-H | 6 | H | H | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

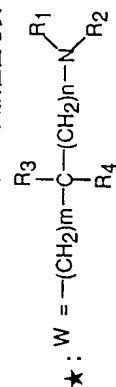


表 2 4

【表 2 4】

| 実施例番号 | A | U | W | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|---|---|--------|-------|---------|----------|-------|--------|--------|-------|---------|--------|----|---|----|----|---|----|------|
| 346 | (3) | N | N | 3 | 4-NO2 | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | Me | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 347 | (3) | N | N | 3 | 4-NO2 | 5-H | 6-H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Me | HCl |
| 348 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-CO2H | 6-H | 2-H | 4-nBu | 5-H | 6-H | 3 | Et | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 349 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-CO2Me | 6-H | 2-H | 4-Bn | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Et | HCl |
| 350 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-H | 6-CONH2 | 2-H | 4-H | 5-NH2 | 6-H | 3 | Bn | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 351 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-H | 6-CONHMe | 2-H | 4-H | 5-NHMe | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Ac | HCl |
| 352 | (3) | N | N | 3 | 4-OF3 | 5-H | 6-H | 2-F | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | 2HCl |
| 353 | (3) | N | N | 3 | 4-OF3 | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Br | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 354 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-CN | 6-H | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | H | 0 | H | HCl |
| 355 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-CN | 6-H | 2-H | 4-NHBn | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 356 | (3) | N | N | 3 | 4-NH2 | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | Ac | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 357 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-NHMe | 6-H | 2-H | 4-H | 5-OEt | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | Bz | 2HCl |
| 358 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-H | 6-NHBn | 2-nPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2Me | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 359 | (3) | N | N | 3 | 4-nPr | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO2 | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 360 | (3) | N | N | 3 | 4-H | 5-Et | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CHO | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

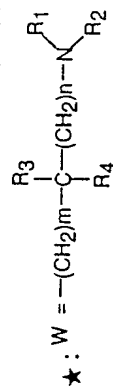


表 2 6

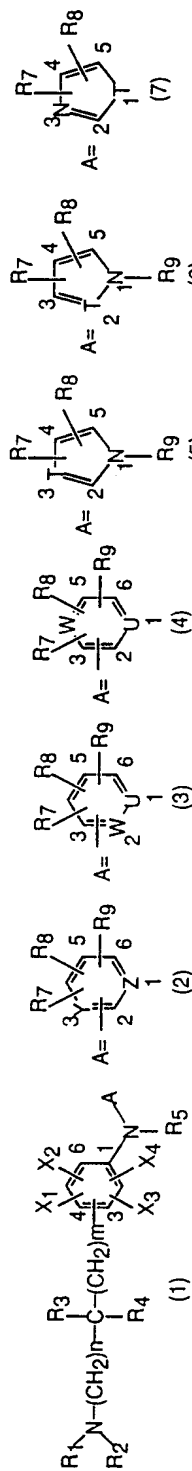


表 2 7

【表 2 7】

| 実施例 番号 | Q | T | Aの置換 位置 | R ₁₁ *1 | R ₁₂ *1 | R ₁₃ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W*の 置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-----------|-----|-----|------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------|----------------------|-------------|--|--|---|--|----------------|---|--------------------|------|
| 391 | (6) | N | 3 | 4-OMe | 5-H | Bz | 2-H | 4-H | 5-H | 6-NO ₂ | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 392 | (6) | N | 3 | 4-OEt | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Me | 3 | Me | Me | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 393 | (6) | N | 3 | 4-O ⁿ Pr | 5-H | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ Et | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | CO ₂ Me | 2HCl |
| 394 | (6) | N | 3 | 4-H | 5-SMe | H | 2-H | 3-H | 5-CONH ₂ | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 395 | (6) | N | 3 | 4-H | 5-SEt | H | 2-H | 3-H | 5-CONHMe | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 396 | (6) | N | 4 | 3-H | 5-S ⁿ Bu | H | 2-H | 3-H | 5-CONHEt | 6-H | 4 | H | H | 0 | Me | H | 1 | H | 2HCl |
| 397 | (6) | N | 4 | 3-F | 5-H | H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | CH ₂ CH ₂ Br | CH ₂ CH ₂ Br | 0 | H | H | 1 | H | 2HCl |
| 398 | (6) | N | 4 | 3-Cl | 5-H | H | 2-H | 4-SMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 399 | (6) | N | 4 | 3-Br | 5-H | H | 2-H | 4-SEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 400 | (6) | N | 4 | 3-NH ₂ | 5-H | H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-CHO | 6 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 401 | (6) | N | 4 | 3-NHMe | 5-H | H | 2-H | 3-H | 4-NHCO ₂ Me | 5-H | 6 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 402 | (6) | N→O | 4 | 3-H | 5-Me | H | 2-H | 3-OBn | 4-H | 5-H | 6 | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ - | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 403 | (6) | N→O | 4 | 3-H | 5-Et | H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 1 | -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ - | H | 0 | H | HCl |
| 404 | (6) | N→O | 3 | 4-H | 5-OMe | H | 2-H | 4-NHBn | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 405 | (6) | N→O | 3 | 4-H | 5-OEt | H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

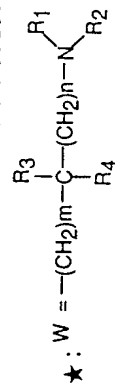
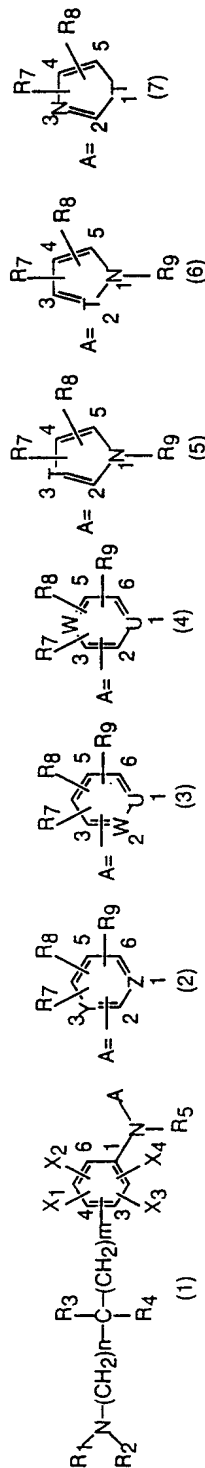


表 28

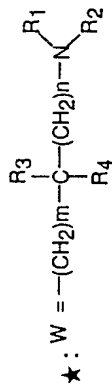
【表 28】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 |
|-------|-----|-----|----|-----|--------|------|------|-------|-------|-------------------|------|-------|---------|--------|--------|---|----|----|---|----|
| 406 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 407 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-pyrrolidin-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 408 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | CO2tBu | H | 1 | H | H | 0 | H |
| 409 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-OMe | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 410 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | Me | Me | 0 | H |
| 411 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-Me | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 412 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | CO2tBu | H | 1 | H | H | 0 | H |
| 413 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 414 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 415 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 416 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-F | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 417 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 418 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 419 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 420 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |

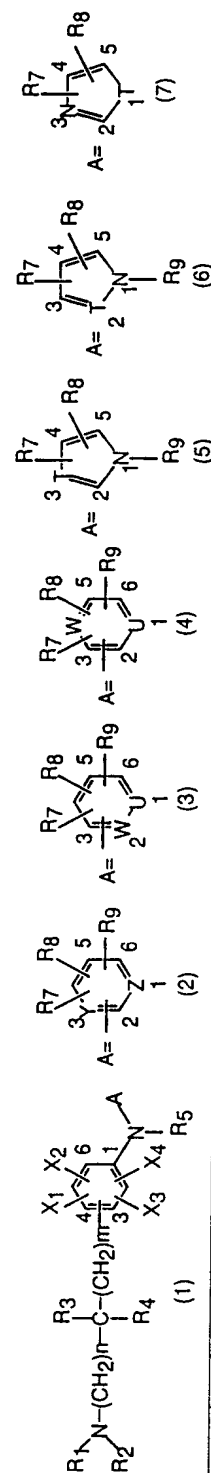
*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。



【表 29】

表 29



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 |
|-------|-----|-----|-----|-----|--------|---------|-------|-------|------|-------|------|------|---------|--------|--------|---|----|----|---|----|
| 421 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO2 | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 422 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 423 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-CO2Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 424 | (2) | CR6 | N | - | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 425 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OEt | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 426 | (2) | CR6 | N | CF3 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 427 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-OMe | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 428 | (2) | CR6 | CMe | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 429 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | Me | Me | 0 | H |
| 430 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | Et | H | 0 | H |
| 431 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 432 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 433 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 434 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | CO2tBu | H | 1 | H | H | 0 | H |
| 435 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

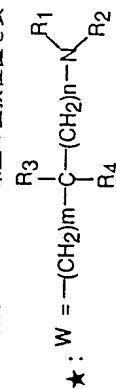
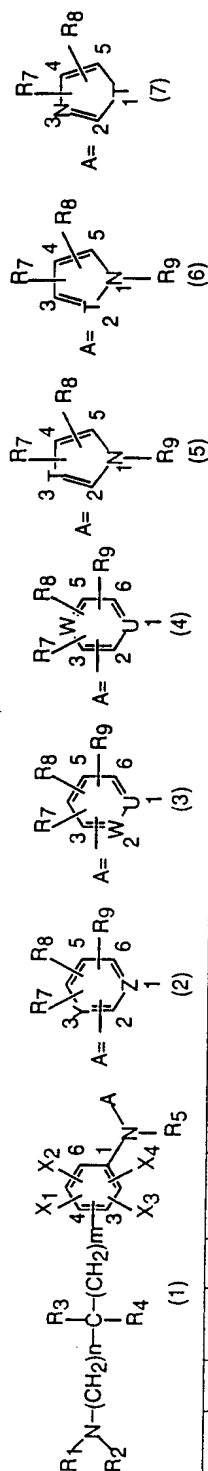


表 30

【表 30】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|---------|------|---------------|-------|------|------|------|---------|--------|--------|---|-------------|----|---|----|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 436 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | -CH2CH2CH2- | 0 | 0 | H |
| 437 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | CO2tBu | H | 1 | H | H | 0 | H |
| 438 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 439 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 440 | (2) | CR6 | N | CN | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 441 | (2) | CR6 | N | Cl | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 442 | (2) | CR6 | N | CO2Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 443 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-CO2H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 444 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-CH2OH | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 445 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 446 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-CH(CO2Me)2 | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 447 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-CMe(CO2Et)2 | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H |
| 448 | (2) | CR6 | N | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-SMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 449 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 450 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

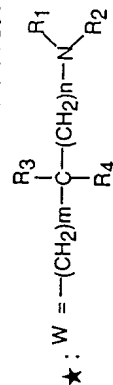
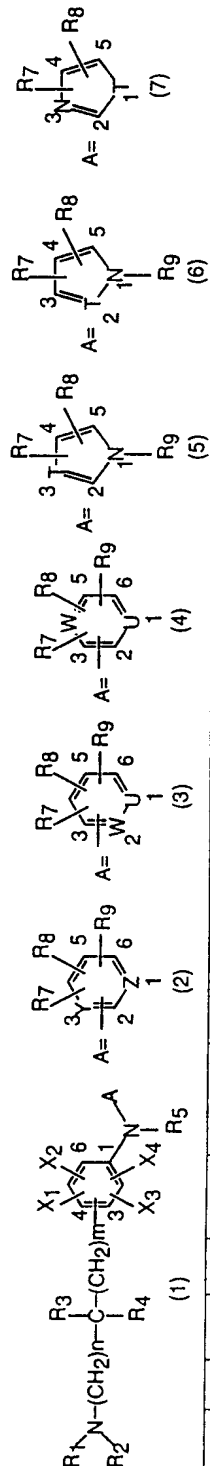


表 3 1

【表 3 1】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7*1 | R8*1 | R9*1 | X1*2 | X2*2 | X3*2 | X4*2 | W*の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|--------------------|--------|------|-------------------|-------|-------|-------------------|------|-------|---------|---------------------|----|---|----|----|---|----|------|
| 451 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Et | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 452 | (2) | CR6 | N | CO ₂ H | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 453 | (2) | CR6 | N | CONH ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 454 | (2) | CR6 | N | CH ₂ OH | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 455 | (2) | CR6 | N | Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 456 | (2) | CR6 | N | CHO | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 457 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-NO ₂ | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 458 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 459 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-pyrrolidin-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 460 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 461 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-OMe | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 462 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | HCl |
| 463 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-Me | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 464 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | HCl |
| 465 | (2) | CR6 | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

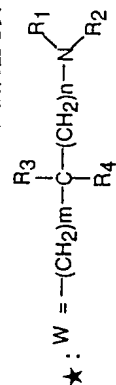


表 3 2

【表 3 2】

| 実施例番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ *1 | R ₈ *1 | R ₉ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W★の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-------|-----|-----------------|-----|-----------------|--------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---|----------------|------|
| 466 | (2) | CR ₆ | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 467 | (2) | CR ₆ | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-F | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 468 | (2) | CR ₆ | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 469 | (2) | CR ₆ | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 470 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CO ₂ Me | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 471 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 472 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CH ₂ OH | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 473 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 474 | (2) | N | N | - | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 475 | (2) | CR ₆ | N | CF ₃ | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 476 | (2) | CR ₆ | CH | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-OMe | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 477 | (2) | CR ₆ | CMe | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 478 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 479 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Me | Me | 0 | H | 2HCl |
| 480 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | Et | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

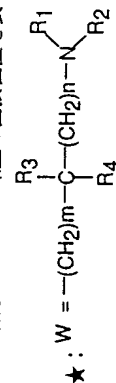
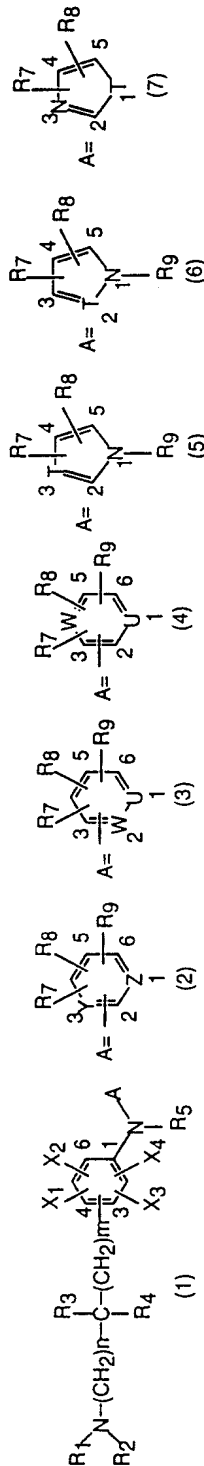


表 33

【表 33】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|---|-------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|----|----|---|-------------|----|---|----|------|
| 481 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 482 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Et | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 483 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OEt | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 484 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 2 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 485 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-Cl | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 486 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 487 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Et | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 488 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | -CH2CH2CH2- | 0 | H | H | 2HCl |
| 489 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 3-H | 5-H | 6-H | 4 | H | H | 1 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 490 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 491 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 492 | (2) | CR6 | N | CN | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 493 | (2) | CR6 | N | Cl | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 494 | (2) | CR6 | N | CONH2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 495 | (2) | CR6 | N | Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

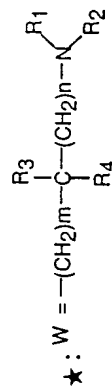
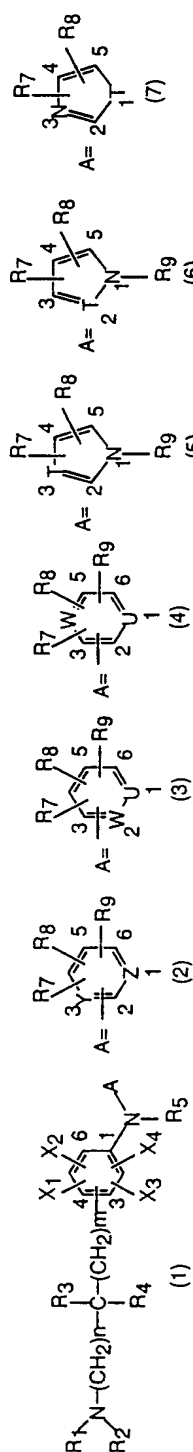


表 3 4

【表 3 4】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
|-------|-----|-----|----|-----|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|--------|--------|---|----|----|---|----|------|
| 496 | (2) | CR6 | CH | NO2 | 2 | 4-H | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | HCl |
| 497 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-Me | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 498 | (2) | CR6 | N | Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 499 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 500 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-pyrazol-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 501 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-H | 5-Me | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 502 | (2) | CR6 | N | Me | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 503 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 504 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-H | 4-pyrazol-1-yl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 505 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-ONPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | CO2tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 506 | (2) | CR6 | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-ONPr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 実施例番号 | A | T | Z | R6 | Aの置換位置 | R7 ^{*1} | R8 ^{*1} | R9 ^{*1} | X1 ^{*2} | X2 ^{*2} | X3 ^{*2} | X4 ^{*2} | W★の置換位置 | R1 | R2 | n | R3 | R4 | m | R5 | 塩 |
| 507 | (7) | S | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 508 | (7) | S | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 509 | (7) | S | - | - | 2 | 4-Me | 5-H | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO2tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 510 | (7) | S | - | - | 2 | 4-Me | 5-H | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

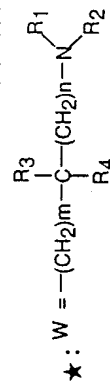
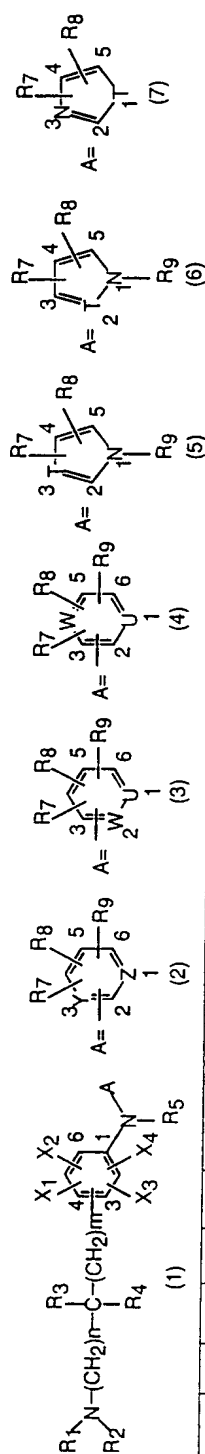


表 3 5

【表 3 5】



| 実施例番号 | A | T | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ ¹ | R ₈ ¹ | R ₉ ¹ | X ₁ ² | X ₂ ² | X ₃ ² | X ₄ ² | W★の置換位置 | (5) | | | (6) | | | | |
|-------|-----|-----------------|---|-----------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|---------------------|---------------------|---|----------------|----------------|---|-----------------------------------|------|
| | | | | | | | | | | | | | | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
| 511 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 0 | H | 0 | H | | |
| 512 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 0 | H | 0 | H | | |
| 513 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 0 | H | 0 | H | | |
| 514 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 0 | H | 0 | H | | |
| 515 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | CF ₃ CO ₂ H | |
| 516 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-OEt | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | CF ₃ CO ₂ H | |
| 517 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-Me | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | CF ₃ CO ₂ H | |
| 518 | (7) | O | - | - | 2 | 4-H | 5-Me | - | 2-H | 4-OMe | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | CF ₃ CO ₂ H | |
| 実施例番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ ¹ | R ₈ ¹ | R ₉ ¹ | X ₁ ² | X ₂ ² | X ₃ ² | X ₄ ² | W★の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
| 519 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | 0 | H | | |
| 520 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | 0 | H | | |
| 521 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-Cl | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | | 2HCl |
| 522 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OEt | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | | 2HCl |
| 523 | (2) | CR ₆ | N | NO ₂ | 2 | 4-H | 5-NO ₂ | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | | |
| 524 | (2) | CR ₆ | N | CN | 2 | 4-Me | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | | |
| 525 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CN | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | 0 | H | | |

*1:数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

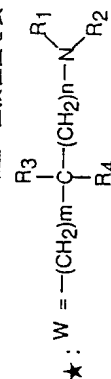


表 3 6

【表 3 6】

| 実施例番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ *1 | R ₈ *1 | R ₉ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W*の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ |
|-------|-----|-----------------|---|-------------------|--------|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|---|----------------|----------------|---|----------------|
| 526 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-H | 5-CN | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 527 | (2) | CR ₆ | N | CN | 2 | 4-CO ₂ Et | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 528 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 529 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-H | 5-CO ₂ H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 530 | (2) | CR ₆ | N | Cl | 2 | 4-H | 5-CO ₂ H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 531 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CO ₂ H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 532 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-CO ₂ H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 533 | (2) | CR ₆ | N | CONH ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 534 | (2) | CR ₆ | N | CONH ₂ | 2 | 4-H | 5-Cl | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 535 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-CONH ₂ | 5-H | 6-OMe | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 536 | (2) | CR ₆ | N | CONH ₂ | 2 | 4-H | 5-H | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 537 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-H | 5-Br | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 538 | (2) | CR ₆ | N | Cl | 2 | 4-H | 5-Cl | 6-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 539 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-H | 5-H | 6-Me | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H |
| 540 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ ^t Bu | CO ₂ ^t Bu | 0 | H | H | 0 | H |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

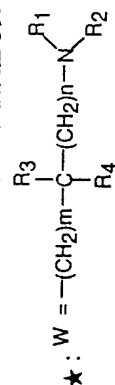
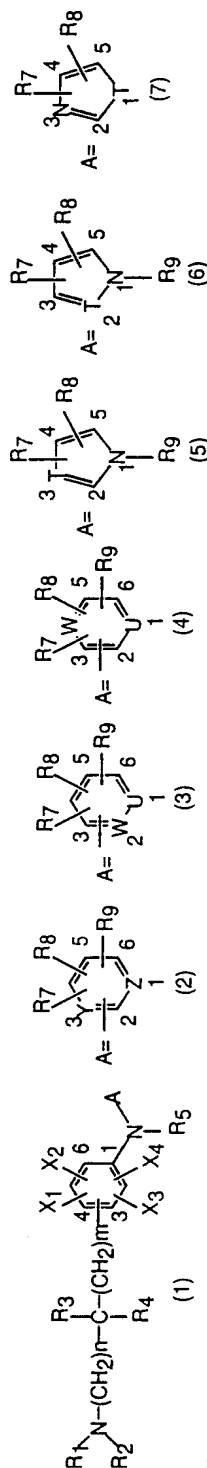


表 3 7

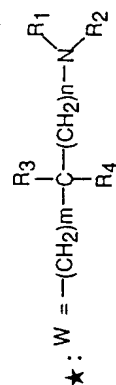
【表 3 7】



| 実施例番号 | A | Y | Z | R ₆ | Aの置換位置 | R ₇ *1 | R ₈ *1 | R ₉ *1 | X ₁ *2 | X ₂ *2 | X ₃ *2 | X ₄ *2 | W*の置換位置 | R ₁ | R ₂ | n | R ₃ | R ₄ | m | R ₅ | 塩 |
|-------|-----|-----------------|---|----------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|---------------------|---------------------|---|----------------|----------------|---|----------------|------|
| 541 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OMe | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 542 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Pr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | CO ₂ tBu | 0 | H | H | 0 | H | |
| 543 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Pr | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 544 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁿ Bu | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 545 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁿ Bu | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 546 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Bu | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | CO ₂ tBu | H | 0 | H | H | 0 | H | |
| 547 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Bu | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 548 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OCH ₂ Ph | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 549 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OCH ₂ CH ₂ Ph | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 550 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-Et | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 551 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-CH ₂ Ph | 4-H | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 552 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-OMe | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 553 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Pr | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 554 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁿ Bu | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |
| 555 | (2) | CR ₆ | N | H | 2 | 4-Me | 5-H | 6-H | 2-O ⁱ Bu | 4-Me | 5-H | 6-H | 3 | H | H | 0 | H | H | 0 | H | 2HCl |

*1: 数字は用いた(2)-(7)の構造式上置換位置を表す。

*2: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。



実施例 12-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)-3-ニトロピリジンの合成

3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)アニリン (1.50 g)
5、トリエチルアミン (2.0 ml)、2-クロロ-3-ニトロピリジン (1.10 g) および無水ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を 60℃ にて 20 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、
10 標記化合物 1.42 g を得た (収率 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (18H, s), 4.81 (2H, s), 6.83 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 7.55-7.63 (2H, m),
15 8.47 (1H, dd, $J=4.3, 1.7\text{ Hz}$), 8.53 (1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{ Hz}$), 10.11 (1H, brs)

実施例 1 と同様にして、相当するアニリン体または相当するハロゲン体を用いて表 38～表 43 に示す化合物を得た。(表中の反応条件における塩基: (1) はトリエチルアミン、(2) はジイソプロピルエチルアミンを表す。)

表 3 8

【表 3 8】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-----|-------|-------|-----|----------|---|
| 9 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (18H, s), 4.80 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=9.2Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.26-7.39 (3H, m), 8.23 (1H, dd, J=9.2, 2.6Hz), 9.08 (1H, d, J=2.6Hz) |
| 13 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 2.57 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=5.0Hz), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.46 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=5.0Hz), 9.14 (1H, brs) |
| 17 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 3.96 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=9.2Hz), 7.10 (1H, d, J=7.6Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.56 (1H, d, J=7.6Hz), 7.60 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=9.2Hz), 10.63 (1H, brs) |
| 21 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.45 (18H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.17 (1H, d, J=9.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (1H, d, J=2.3Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 8.39 (1H, d, J=9.2Hz), 10.50 (1H, brs) |

表 3 9

【表 3 9】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|-------|-------|-----|----------|---|
| 2 3 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.45 (18H, s), 2.69 (2H, q, J=7.3Hz), 3.94 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.19 (1H, d, J=8.9Hz), 7.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.9Hz) |
| 2 5 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30 (9H, s), 2.85 (2H, q, J=7.3Hz), 3.59 (4H, s), 3.92 (3H, s), 5.07 (1H, brs), 6.18 (1H, d, J=8.9Hz), 7.18-7.29 (5H, m), 7.43 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.40 (1H, d, J=8.9Hz), 10.58 (1H, brs) |
| 2 7 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (18H, s), 4.81 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6Hz), 7.13 (1H, d, J=7.6Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.6Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6Hz), 10.24 (1H, brs) |
| 4 0 6 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.33 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J=8.9Hz), 7.61 (1H, d, J=7.9Hz), 7.21 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.05 (1H, d, J=7.6Hz), 6.18 (1H, d, J=8.9Hz), 4.85 (2H, s), 3.76 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.45 (18H, s) FAB-MS (m/z) 489 (M ⁺ +1) |

表 40

【表 40】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-----|-------|-------|-----|----------|---|
| 407 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.54 (1H, brs), 8.39 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.30-7.24 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.16 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.10 (4H, t, J=5.4 Hz), 1.94 (4H, t, J=5.4 Hz), 1.41 (18H, s) FAB-MS (m/z) 544 (M ⁺ +1) |
| 408 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.62 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.57 (1H, brs), 3.96 (3H, s), 3.39 (2H, dt, J=6.9, 6.9 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.44 (9H, s) FAB-MS (m/z) 389 (M ⁺ +1) |
| 409 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 11.20 (1H, brs), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.75 (1H, brs), 4.29 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.06 (3H, s), 3.96 (3H, s), 1.46 (9H, s) FAB-MS (m/z) 405 (M ⁺ +1) |
| 410 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.68 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.22 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.97 (1H, s), 3.98 (3H, s), 1.65 (9H, s), 1.38 (6H, brs) FAB-MS (m/z) 403 (M ⁺ +1) |

表 4 1

【表 4 1】

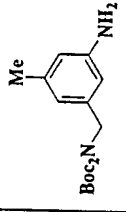
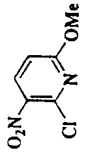
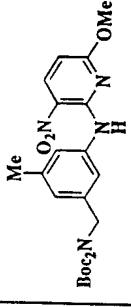
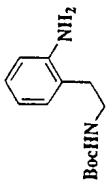
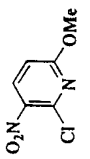
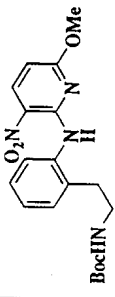
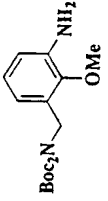
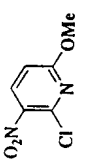
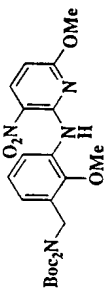
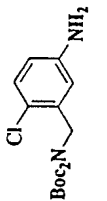
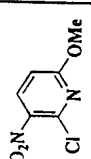
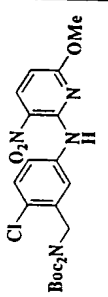
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|----------|--|
| 4 1 1 |  |  |  | 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.60 (1H, br), 8.40 (1H, d, J=8.9Hz), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.21 (1H, d, J=8.9Hz), 4.76 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.46 (18H, s) FAB-MS (m/z) 489 (M ⁺ +1) |
| 4 1 2 |  |  |  | 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.45 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 7.83 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=7.3Hz), 6.20 (1H, d, J=9.2Hz), 4.67 (1H, brs), 3.81 (3H, s), 3.39 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 2.89 (2H, t, J=6.9Hz), 1.39 (9H, s) FAB-MS (m/z) 389 (M ⁺ +1) |
| 4 1 3 |  |  |  | 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 11.24 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 8.42 (1H, d, J=7.9Hz), 7.12 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6Hz), 6.26 (1H, d, J=9.2Hz), 4.94 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.46 (18H, s) FAB-MS (m/z) 505 (M ⁺ +1) |
| 4 1 4 |  |  |  | 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.59 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.39 (1H, d, J=2.3Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6Hz), 6.24 (1H, d, J=9.2Hz), 4.93 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.45 (18H, s) |

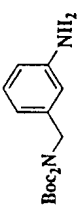
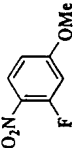
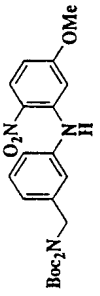
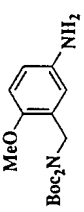
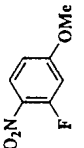
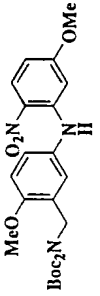
表 4 2

【表 4 2】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|-------|-------|-----|----------|--|
| 4 1 5 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.59 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.75 (1H, brs), 4.33 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.96 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.47 (9H, s) |
| 4 1 6 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 10.53 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.52-7.43 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=9.2, 8.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.92 (1H, brs), 4.38 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.94 (3H, s), 1.45 (9H, s) |
| 4 1 7 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 11.24 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.25 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.93 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.96 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.52 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.45 (18H, s) |
| 4 1 8 | | | | 塩基 : (I) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (18H, s), 2.26 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.14-7.21 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6 Hz) |

表 4 3

【表 4 3】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|--|--|--|----------|---|
| 4 1 9 |  |  |  | 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 3.74 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.6Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 8.18 (1H, d, J=9.6Hz), 9.77 (1H, brs) |
| 4 2 0 |  |  |  | 塩基 : (2) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (18H, s), 3.70 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.27 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 6.33 (1H, d, J=2.6Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.03 (1H, d, J=2.0Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=9.6Hz), 9.66 (1H, s) |

実施例 22-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-3-ニトロピリジン・塩酸塩の合成

実施例 1 で得られた化合物 (95.2 mg) およびトリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をメタノール (3 ml) に溶解し、塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (4 規定、0.5 ml) を室温下加え、減圧下濃縮した。さらに、得られた残留物をエタノール-酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 56.7 mg を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 4.03 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.46 (3H, brs), 8.50-8.60 (2H, m), 10.00 (1H, s)

実施例 2 と同様にして、相当する反応剤を用いて表 44~表 62 に示す化合物を得た。

表 4 4

【表 4 4】

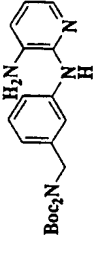
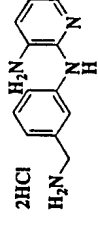
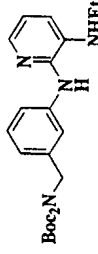
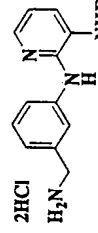
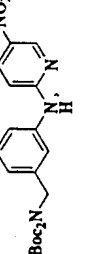
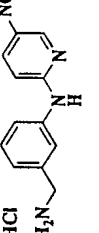
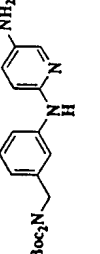
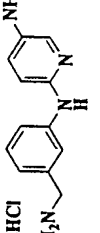
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|---|
| 4 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.52 (3H, brs), 4.03 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.58 (1H, s), 8.52 (3H, brs), 10.22 (1H, brs) |
| 8 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.30 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.21 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.04 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J=7.9, 5.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.59 (1H, s), 8.57 (3H, brs), 10.55 (1H, brs) |
| 10 |  |  HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 4.01 (2H, q, J=5.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.85 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=9.6, 2.6 Hz), 8.47 (3H, brs), 9.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.52 (1H, s) |
| 12 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.99 (2H, q, J=5.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.49 (3H, brs), 9.87 (1H, brs) |

表 4 5

【表 4 5】

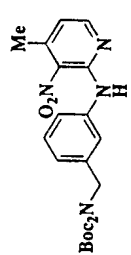
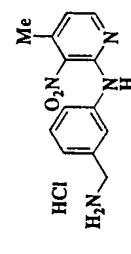
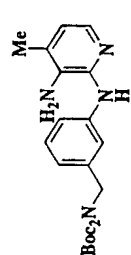
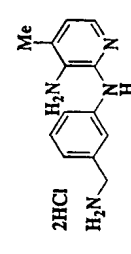
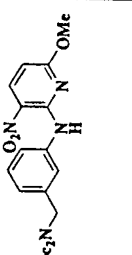
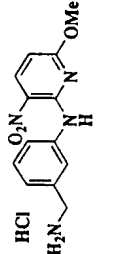
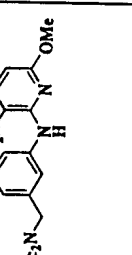
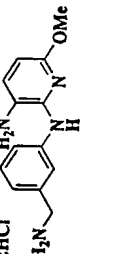
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|--|
| 1 4 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.36 (3H, s), 3.97 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.48 (3H, brs), 9.08 (1H, s) |
| 1 6 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.26 (3H, s), 3.56 (3H, brs), 4.03 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.53 (1H, s), 8.58 (3H, brs), 10.23 (1H, brs) |
| 1 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.92 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.77-7.87 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (3H, brs), 10.49 (1H, brs) |
| 2 0 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.76 (1H, s) |

表 4 6

【表 4 6】

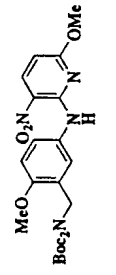
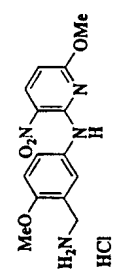
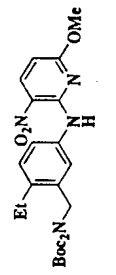
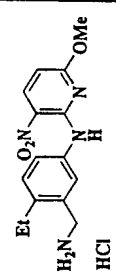
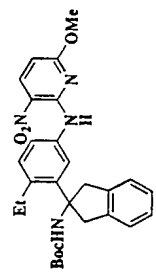
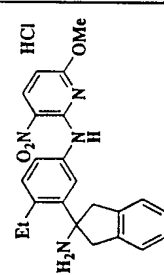
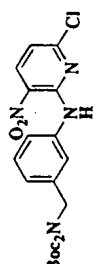
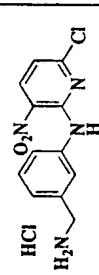
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|--|
| 2 2 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=8.9Hz), 7.12 (1H, d, J=8.9Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.9Hz), 8.31 (3H, brs), 8.43 (1H, d, J=8.9Hz), 10.42 (1H, s) |
| 2 4 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=9.2Hz), 7.31 (1H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=1.3Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.6, 1.3Hz), 8.40 (3H, brs), 8.46 (1H, d, J=9.2Hz), 10.50 (1H, s) |
| 2 6 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.22 (3H, t, J=7.3Hz), 2.59 (2H, q, J=7.3Hz), 3.63 (4H, s), 3.94 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=9.2Hz), 7.29-7.44 (5H, m), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 8.47 (1H, d, J=9.2Hz), 8.68 (3H, brs), 10.55 (1H, s) |
| 2 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 4.03 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35 (1H, d, J=7.6Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=7.6Hz), 8.48 (3H, brs), 8.57 (1H, d, J=8.6Hz), 10.15 (1H, s) |

表 4 7

【表 4 7】

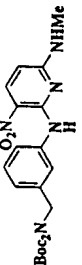
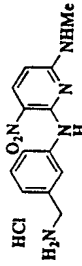
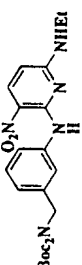
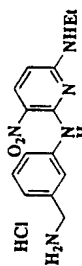
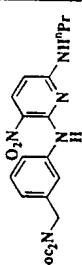
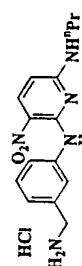
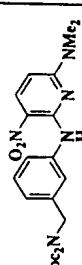
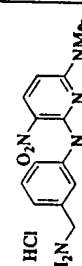
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|--|
| 3 0 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.93 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.19 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=9.2$ Hz) |
| 3 2 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.01 (2H, q, $J=5.3$ Hz), 6.06 (1H, brs), 6.19 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.52 (3H, brs), 10.98 (1H, s) |
| 3 4 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 4.01 (2H, q, $J=5.3$ Hz), 6.10 (1H, brs), 6.21 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.53 (3H, brs), 10.98 (1H, s) |
| 3 6 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.19 (6H, s), 4.01 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.46 (3H, brs), 10.78 (1H, s) |

表 4 8

【表 4 8】

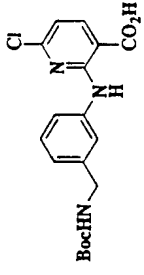
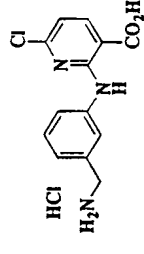
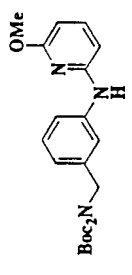
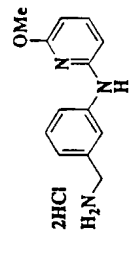
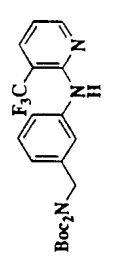
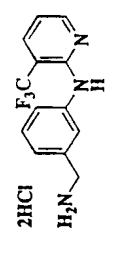
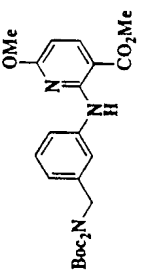
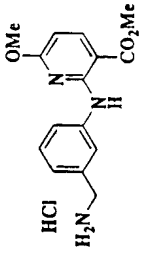
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|---|
| 3 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 4. 01 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 42 (1H, dd, J=7. 6, 7. 6Hz), 7. 55 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 25 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 46 (3H, brs), 10. 66 (1H, s) |
| 4 0 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3. 88 (3H, s), 3. 94 (2H, q, J=5. 6Hz), 6. 16 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 49 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 62 (2H, brs), 7. 05 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 30 (1H, dd, J=7. 6, 7. 6Hz), 7. 49 (1H, dd, J=7. 9, 7. 9Hz), 7. 63 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 80 (1H, s), 8. 50 (3H, brs) |
| 4 2 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3. 41 (2H, s), 6. 39 (1H, dd, J=7. 3, 5. 9Hz), 6. 68-6. 89 (4H, m), 7. 35 (1H, d, J=5. 9Hz), 7. 67 (1H, d, J=7. 3Hz) |
| 4 4 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 01 (2H, brs), 6. 29 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 15 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 40 (1H, dd, J=7. 9, 7. 6Hz), 7. 74 (1H, s), 7. 88 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 30 (3H, brs), 10. 47 (1H, s) |

表 4 9

【表 4 9】

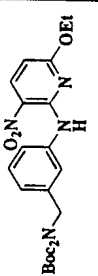
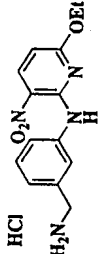
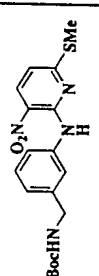
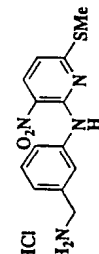
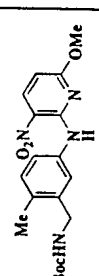
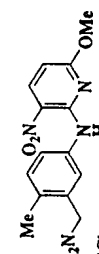
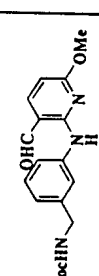
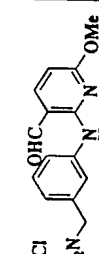
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|
| 5 7 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.32 (3H, t, J=7.3 Hz), 4.03 (2H, s), 4.36 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.39 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.45 (3H, brs), 10.49 (1H, s) |
| 6 1 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.33 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.72-7.79 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.44 (3H, brs), 10.33 (1H, s) |
| 7 7 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.50 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.30 (3H, brs), 7.78 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.38 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.03 (2H, s), 3.93 (3H, s), 2.37 (3H, s) |
| 1 0 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.27 (3H, brs), 9.78 (1H, s), 10.96 (1H, s) |

表 50

【表 50】

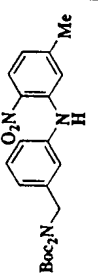
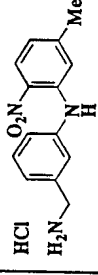
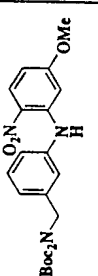
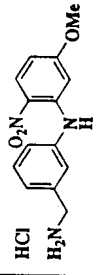
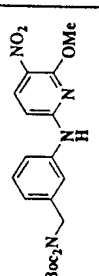
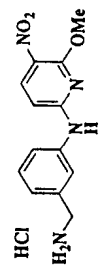
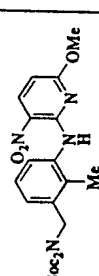
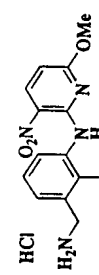
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|---|
| 151 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.28 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.30 (3H, brs), 9.40 (1H, s) |
| 153 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J=4.6$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=9.2, 2.3$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.46 (3H, brs), 9.65 (1H, s) |
| 457 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.43 (1H, brs), 8.40 (3H, brs), 8.28 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.62-7.54 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=7.9, 7.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.01 (2H, brs) FAB-MS (m/z) 275 ($M+1$) |
| 458 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.34 (1H, brs), 8.43 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.42-8.20 (4H, m), 7.77 (1H, dd, $J=5.0, 4.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 6.33 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 4.11 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.29 (3H, s) FAB-MS (m/z) 289 ($M+1$) |

表 5 1

【表5 1】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|-----|-----|---|
| 459 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.52 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.45-8.28 (4H, m), 8.02-7.73 (2H, m), 7.40 (1H, brs), 6.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.23 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.50-3.20 (4H, m), 2.21-1.95 (4H, m) FAB-MS (m/z) 344 (M ⁺ +1) |
| 460 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.50 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.98 (3H, brs), 7.69 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.28 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.36 (1H, d, J=8.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.15-2.97 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz) FAB-MS (m/z) 289 (M ⁺ +1) |
| 461 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 11.06 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.33 (3H, brs), 7.57 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.08 (2H, s), 3.98 (6H, s) FAB-MS (m/z) 305 (M ⁺ +1) |
| 462 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.52 (1H, s), 8.57 (3H, brs), 8.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.75 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J=8.2, 7.9 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 6.41-6.37 (1H, m), 3.91 (3H, s), 1.67 (6H, s) FAB-MS (m/z) 303 (M ⁺ +1) |

表 5 2

【表 5 2】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|-----|-----|---|
| 4 6 3 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.49 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.35 (3H, brs), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=8.9 Hz), 3.99 (2H, s), 3.95 (3H, s), 2.36 (3H, s) FAB-MS (m/z) 289 (M ⁺ +1) |
| 4 6 4 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.20 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.95 (3H, brs), 7.50 (1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 7.40-7.25 (3H, m), 6.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.58 (3H, s), 3.03-2.88 (4H, m) FAB-MS (m/z) 289 (M ⁺ +1) |
| 4 6 5 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 11.09 (1H, s), 8.58-8.53 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.40 (3H, brs), 7.32-7.28 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.11 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.84 (3H, s) FAB-MS (m/z) 305 (M ⁺ +1) |
| 4 6 6 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.51 (1H, brs), 8.50 (3H, brs), 8.47 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.93-7.89 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.43 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.14 (2H, s), 3.93 (3H, s) FAB-MS (m/z) 309 (M ⁺ +1) |

表 5 3

【表 5 3】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|-----|-----|---|
| 4 6 7 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.45 (1H, brs), 8.58-8.37 (4H, m), 7.87-7.79 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.2, 8.9 Hz), 6.39 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.07 (2H, s), 3.89 (3H, s) |
| 4 6 8 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 11.10 (1H, s), 8.57-8.53 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.37 (3H, brs), 7.35-7.24 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.10 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.96 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.45 (3H, t, J=6.9 Hz) |
| 4 6 9 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.85 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.49 (3H, brs), 8.39 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.9, 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.47 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.22 (2H, s), 3.90 (3H, s) |
| 4 7 0 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 9.52 (1H, s), 8.35 (3H, brs), 7.79 (1H, s), 7.70-7.64 (1H, m), 7.35-7.27 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.98 (1H, s), 6.87 (1H, s), 4.02 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, s) |

表 5 4

【表 5 4】

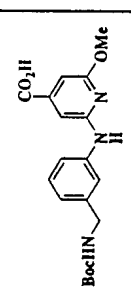
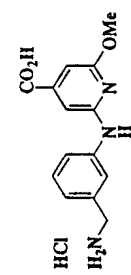
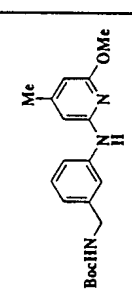
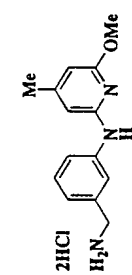
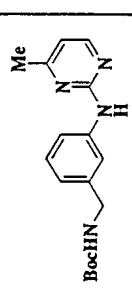
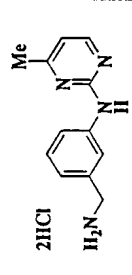
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|--|--|--|
| 4 7 1 |  |  HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13.28 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.34 (3H, brs), 7.79 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.6, 7.3Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3Hz), 6.96 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.97 (2H, d, J=5.3Hz), 3.92 (3H, s) |
| 4 7 3 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (D ₂ O) δ 7.63-7.52 (1H, m), 7.45-7.37 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.22 (2H, s), 4.02 (3H, s), 2.37 (3H, s) |
| 4 7 4 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 9.89 (1H, brs), 8.43 (3H, brs), 8.38 (1H, d, J=5.3Hz), 7.83 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (1H, d, J=5.3Hz), 3.97 (2H, q, J=5.6Hz), 2.41 (3H, s) |

表 5 5

【表 5 5】

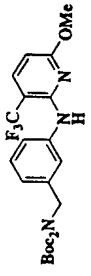
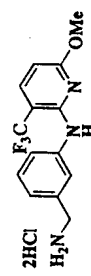
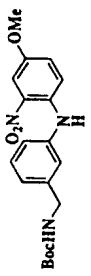
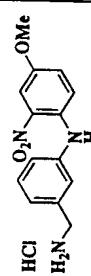
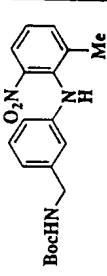
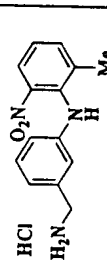
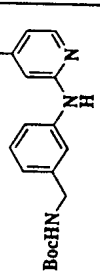
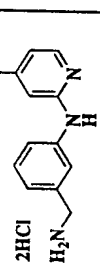
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|--|
| 4 7 5 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.78 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.69 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.37 (3H, brs) |
| 4 7 6 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J=9.2, 3.0 Hz), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.57 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.36 (3H, brs), 9.02 (1H, s) |
| 4 7 7 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.12 (1H, s), 8.28 (3H, brs) |
| 4 7 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.40 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=5.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.14 (1H, s), 7.34-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.59 (3H, brs), 10.83 (1H, brs) |

表 5 6

【表 5 6】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|-----|-----|--|
| 479 | | | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.66 (6H, s), 2.38 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.40-7.53 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.76 (3H, brs), 10.52 (1H, brs) |
| 480 | | | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.81 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.83-2.06 (2H, m), 2.39 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.69 (3H, brs), 10.76 (1H, brs) |
| 481 | | | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J=5.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.33-7.52 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.58 (3H, brs), 10.67 (1H, brs) |
| 482 | | | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.72 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.07 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.57 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.61 (3H, brs), 10.79 (1H, brs) |

表 5 7

【表 5 7】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|-----|-----|---|
| 4 8 3 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.40 (3H, t, J=6.9Hz), 2.38 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.3Hz), 4.13 (2H, q, J=6.9Hz), 6.87 (1H, d, J=6.3Hz), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.9Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.9, 1.7Hz), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 7.94 (1H, d, J=6.3Hz), 8.48 (3H, brs), 10.72 (1H, brs) |
| 4 8 4 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.37 (3H, s), 2.88-3.10 (4H, m), 6.88 (1H, d, J=6.6Hz), 6.95 (1H, s), 7.39-7.50 (4H, m), 7.89 (1H, d, J=6.6Hz), 8.12 (3H, brs), 10.69 (1H, brs) |
| 4 8 5 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.39 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=5.0Hz), 6.93 (1H, d, J=6.3Hz), 6.98 (1H, s), 7.48-7.68 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=6.3Hz), 8.71 (3H, brs), 10.56 (1H, brs) |
| 4 8 6 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=5.3Hz), 6.82 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.56 (1H, s), 8.58 (3H, brs), 10.30 (1H, brs) |

表 5 8

【表 5 8】

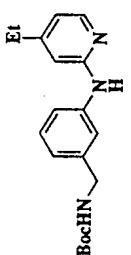
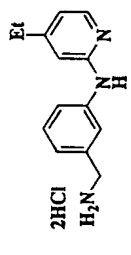
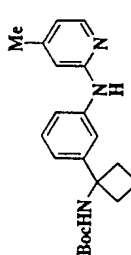
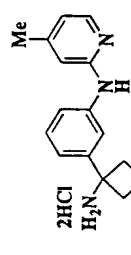
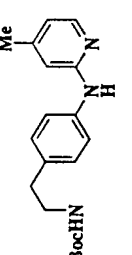
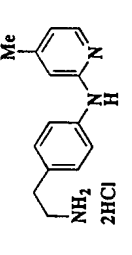
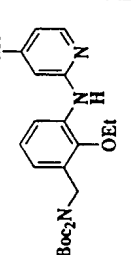
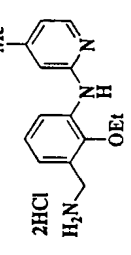
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|
| 4 8 7 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 2.71 (2H, q, J=7.3Hz), 4.05 (2H, q, J=5.3Hz), 6.98 (1H, d, J=6.3Hz), 7.18 (1H, s), 7.34-7.42 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.64 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=6.3Hz), 8.66 (3H, brs), 11.00 (1H, brs) |
| 4 8 8 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.73-1.85 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.56-2.66 (4H, m), 6.92 (1H, d, J=6.3Hz), 7.13 (1H, s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=6.3Hz), 8.94 (3H, brs), 10.84 (1H, brs) |
| 4 8 9 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.37 (3H, s), 2.87-3.15 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=6.3Hz), 7.01 (1H, s), 7.37 (4H, s), 7.92 (1H, d, J=6.3Hz), 8.16 (3H, brs), 10.65 (1H, brs) |
| 4 9 0 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.13 (3H, t, J=6.9Hz), 2.40 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=6.9Hz), 4.06 (2H, q, J=5.3Hz), 6.93 (1H, d, J=5.9Hz), 7.07 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.45 (1H, d, J=7.6Hz), 7.51 (1H, d, J=7.6Hz), 7.96 (1H, d, J=5.9Hz), 8.54 (3H, brs), 10.71 (1H, brs) |

表 5 9

【表 5 9】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|-----|-----|---|
| 4 9 1 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.41 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=5.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.18 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.76 (3H, brs), 10.89 (1H, brs) |
| 4 9 2 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.86 (3H, s), 4.01 (2H, q, J=5.9 Hz), 6.36 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.41 (3H, brs), 9.28 (1H, s) |
| 4 9 3 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.98 (2H, q, J=5.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J=7.9, 5.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.76-7.86 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=5.0, 1.3 Hz), 8.38 (3H, brs), 8.47 (1H, s) |
| 4 9 4 | | | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.93 (3H, s), 4.01 (2H, q, J=5.9 Hz), 6.24 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.42 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.04 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.22 (3H, brs), 11.76 (1H, s) |

表 60

【表 60】

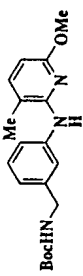
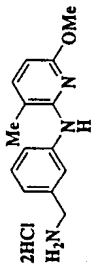
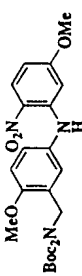
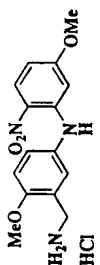
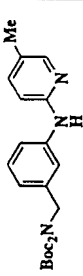
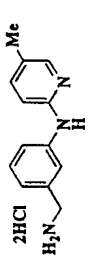
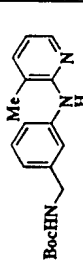
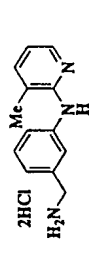
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|--|
| 495 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.19 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.94 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.16 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, brs), 8.35 (3H, brs) |
| 496 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.00 (2H, q, J=5.3 Hz), 6.35 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.46 (1H, dd, J=9.6, 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.18 (3H, brs), 9.60 (1H, s) |
| 501 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.25 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=5.6 Hz), 7.26-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.57 (3H, brs), 10.77 (1H, brs) |
| 502 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.40 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=5.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J=6.6, 6.6 Hz), 7.40-7.57 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.90-7.99 (2H, m), 8.65 (3H, brs), 9.77 (1H, brs) |

表 6 1

【表 6 1】

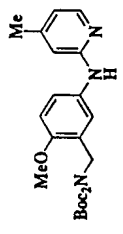
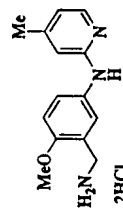
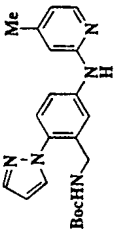
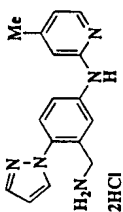
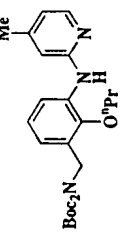
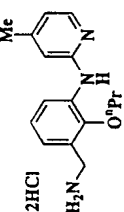
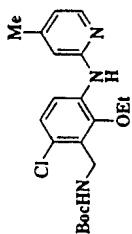
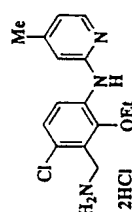
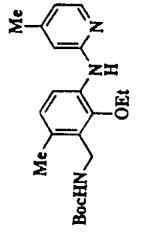
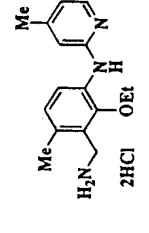
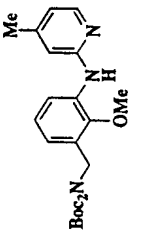
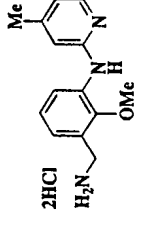
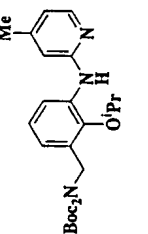
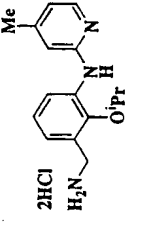
| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|--|
| 5 0 3 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 2.38 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.87 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.46 (3H, brs), 10.70 (1H, brs) |
| 5 0 4 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 2.43 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.3 Hz), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.23 (1H, s), 7.53-7.64 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.24-8.28 (1H, m), 8.66 (3H, brs), 11.01 (1H, brs) |
| 5 0 6 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 8.46 (3H, brs), 7.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.55-7.36 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 7.6 Hz), 7.01 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=6.3 Hz), 4.06 (2H, q, J=5.3 Hz), 3.75 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.60-1.51 (2H, m), 0.76 (3H, t, J=7.3 Hz) |
| 5 2 1 |  |  2HCl | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.42 (3H, s), 3.91 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.16 (2H, q, J=5.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.13 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.54 (3H, brs), 10.96 (1H, brs) |

表 6 2

【表 6 2】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|--|--|--|
| 5 2 2 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.10 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.84 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.96-4.19 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.04-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.47 (3H, brs), 10.95 (1H, brs) |
| 5 4 1 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.68 (1H, brs), 8.46 (3H, brs), 7.94 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.55-7.36 (2H, m), 7.32-7.22 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=5.9 Hz), 4.06 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.40 (3H, s) |
| 5 4 3 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 10.66 (1H, brs), 8.48 (3H, brs), 7.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.3, 7.6 Hz), 7.06 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=6.3 Hz), 4.27-4.12 (1H, m), 4.07 (2H, q, J=5.3 Hz), 2.41 (3H, s), 1.07 (6H, d, J=5.9 Hz) |

実施例 33-アミノ-2-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)ピリジンの合成

5 実施例1で得られた化合物(1.41g)、10%パラジウム-炭素(170mg)、メタノール(60ml)および酢酸エチル(30ml)の混合物を、水素雰囲気下、室温にて1日間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物1.15gを得た(収率88%)。

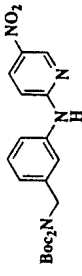
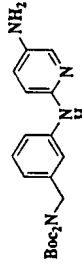
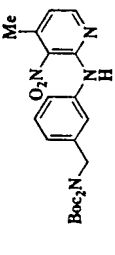
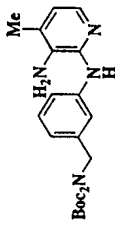
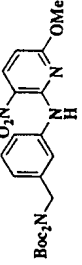
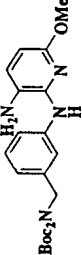
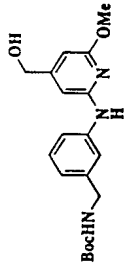
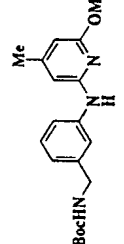
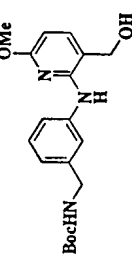
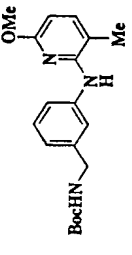
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (18H, s), 3.40 (2H, brs), 4.75 (2H, s), 6.20 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, $J=7.6, 5.0\text{ Hz}$), 6.84-6.90 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=7.6, 1.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.82
15 (1H, dd, $J=5.0, 1.3\text{ Hz}$)

実施例3と同様にして、相当する反応剤を用い表63に示す化合物を得た。

表 6 3

【表 6 3】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|
| 1 1 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (18H, s), 3.38 (2H, brs), 4.74 (2H, s), 6.35 (1H, brs), 6.83 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) |
| 1 5 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (18H, s), 2.22 (3H, s), 3.41 (2H, brs), 4.73 (2H, s), 6.11 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$) |
| 1 9 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (18H, s), 3.88 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.74 (1H, brs), 6.86 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) |
| 4 4 5 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (1H, s), 7.30-7.23 (2H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 6.31 (1H, brs), 6.21 (1H, s), 6.05 (1H, s), 4.81 (1H, brs), 4.30 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.46 (9H, s) |
| 4 5 5 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.17 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.31 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.80 (1H, brt), 6.13 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.21-7.30 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, s) |

実施例 53-メチルアミノ-2-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)ピリジンの合成

実施例 3 で得られた化合物 (88.5 mg)、ヨウ化メチル (15 μ l) およ
 5 びジメチルホルムアミド (2 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (含量 60%、
 10 mg) を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽
 和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 3) で精製し、標
 10 記化合物 19.3 mg を得た (収率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (18H, s), 2.85 (3H, s), 3.48 (1H, br s),
 , 4.74 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.82-6.95 (3H,
 m), 7.03 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.2
 15 0 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=4.$
 3, 1.7 Hz)

実施例 63-メチルアミノ-2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)ピリジンの合成

実施例 5 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様に反応させた後、
 20 反応混合液を減圧下濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製し、標記
 化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.69 (2H, br s), 2.85 (3H, s), 3.53 (1H, br
 25 s), 3.81 (2H, s), 6.08 (1H, br s), 6.84-6.94
 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s),
 7.22 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, J
 = 4.6, 2.0 Hz)

実施例 73-エチルアミノ-2-(3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)ピリジンの合成

実施例 3 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用い、
5 実施例 5 と同様にして、標記化合物を得た (収率 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 3.15 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.30 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 6.05 (1H, s), 6.82-6.96 (3H, m), 7.07 (1
10 H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=4.6, 1.3\text{ Hz}$)

実施例 292-(3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)-6-メチルアミノ-3-ニトロピリジンの合成

15 実施例 27 で得られた化合物 (77.0 mg)、炭酸カリウム (89 mg)、メチルアミン・塩酸塩 (22.0 mg) およびアセトニトリル (2 ml) の混合物を 60°C にて 6 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト
20 グラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物 71.0 mg を得た (収率 93%)。

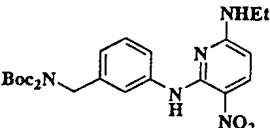
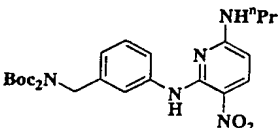
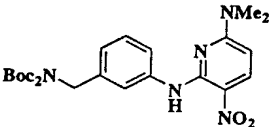
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (18H, s), 3.03 (3H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 4.81 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.98-7.80
25 (5H, m), 8.20-8.42 (1H, m), 10.81 (1H, brs)

実施例 29 と同様にして、相当するアミン体を用い表 64 に示す化合物を得た。

表 6 4

【表 6 4】

| 実施例 | アミン体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|--|--|
| 3 1 | $\text{NH}_2\text{Et}\cdot\text{HCl}$ |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.32 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 3.38-3.52 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.97-7.78 (5H, m), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 10.79 (1H, brs) |
| 3 3 | $\text{NH}_2^i\text{Pr}\cdot\text{HCl}$ |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 1.62-1.80 (2H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.95-7.83 (5H, m), 8.20-8.37 (1H, m), 10.80 (1H, brs) |
| 3 5 | $\text{NHMe}_2\cdot\text{HCl}$ |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.46 (18H, s), 3.19 (6H, s), 4.78 (2H, s), 6.08 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 10.81 (1H, brs) |

実施例 376-クロロ-2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)ニコチン酸の合成

3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)アニリン (81 mg)、
 5 2, 6-ジクロロニコチン酸 (90%, 53 mg)、ジ-*i*-プロピルエチルア
 ミン (64 mg) および 1, 4-ジオキサン (1 ml) の混合液を 3 日間加熱還
 流した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (展開液; 塩化メチレン: メタノール = 20 : 1) で精製し、標記化合物 24
 mg を得た (収率 25%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 1.44 (9H, s), 4.14-4.26 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, br t), 7.26 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

15

実施例 392-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)-6-メトキシピリジンの合成

3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)アニリン (50 mg)、
 20 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (18 mg)、炭酸カリウム (24 mg)、2-クロロ-6-メトキシピリジン (25 mg) およびトルエン (3 ml) の混合物を窒素気流下、16 時間加熱還流した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標記化合物 54.5 mg を得た (収率 82%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.45 (18H, s), 3.91 (3H, s), 4.77 (2H, s),

6. 19 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6. 36 (1H, b r s), 6. 39
(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6. 93 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.
23–7. 30 (3H, m), 7. 39 (1H, d d, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$)

実施例39と同様にして、相当するアニリン体および相当するハロゲン体を用
5 いて表65～表73に示す化合物を得た。(表中の反応条件におけるパラジウム
(Pd) : (1) はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、(2) はト
リス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムを表し、塩基 : (1) はカリウム
t-ブトキシド、(2) はナトリウム t-ブトキシド、(3) は炭酸カリウ
ムを表し、配位子 (l i g a n d) : (1) はジフェニルホスフィノフェロセン、
10 (2) は2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルを表
す。)

表 6 5

【表 6 5】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|-------|-------|-----|----------------------|---|
| 4 1 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (18H, s), 4.78 (2H, s), 6.71 (1H, brs), 6.81 (1H, dd, J=7.6, 4.3Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=7.6Hz), 7.79 (1H, d, J=7.6Hz), 8.33 (1H, d, J=4.3Hz) |
| 4 3 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.45 (18H, s), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.59 (1H, d, J=7.6Hz), 7.66 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 10.42 (1H, brs) |
| 4 2 1 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.27 (1H, d, J=8.9Hz), 7.45-7.30 (3H, m), 7.16-7.06 (2H, m), 6.32 (1H, d, J=8.9Hz), 4.79 (2H, s), 4.09 (3H, s), 1.46 (18H, s) |
| 4 2 2 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 11.00 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=9.2Hz), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.3, 7.9Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz), 6.28 (1H, d, J=9.2Hz), 4.95 (2H, s), 3.95 (3H, s), 1.46 (18H, s) |

表 6 6

【表 6 6】

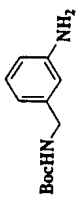
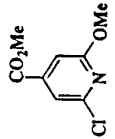
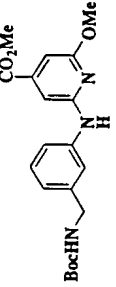
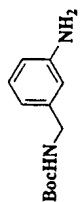
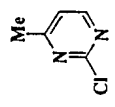
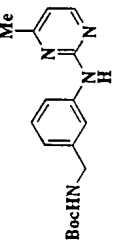
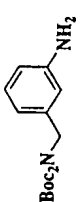
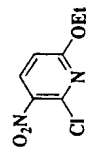
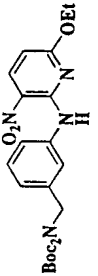
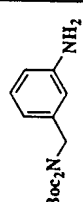
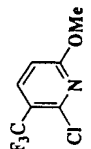
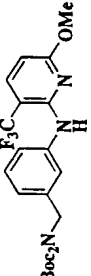
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|--------------------------------------|--|
| 4 2 3 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (2) ligand : (2) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 7.38 (1H, brs), 7.34-7.27 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.83 (1H, brs), 4.31 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.46 (9H, s) |
| 4 2 4 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.27 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 7.3 Hz), 7.10 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.83 (1H, brs), 4.32 (2H, d, J=5.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.47 (9H, s) |
| 4 2 5 |  |  |  | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.39 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.47 (18H, s), 4.39 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.79 (2H, s), 6.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.61 (1H, brs) |
| 4 2 6 |  |  |  | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 3.90 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.73 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.44 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz) |

表 6 7

【表 6 7】

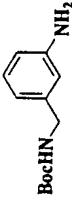
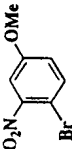
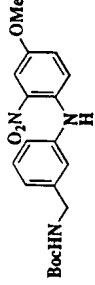
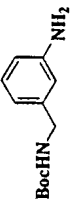
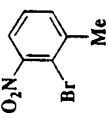
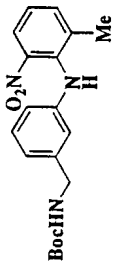
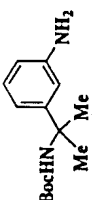
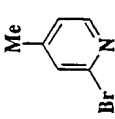
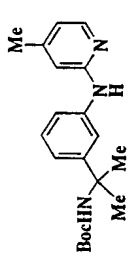
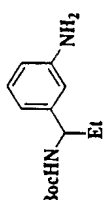
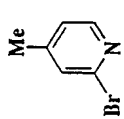
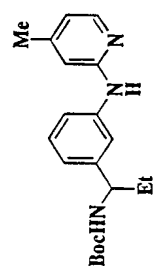
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|--------------------------------------|---|
| 4 2 7 |  |  |  | Pd : (1) 塩基 : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.32 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (1H, brt), 7.03-7.12 (3H, m), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.30 (1H, brs) |
| 4 2 8 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (9H, s), 2.09 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.80 (1H, brt), 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.66 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=7.6), 7.08 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.24 (1H, brs) |
| 4 2 9 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.37 (9H, s), 1.63 (6H, s), 2.24 (3H, s), 4.99 (1H, brs), 6.56 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, brs), 7.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=5.0 Hz) |
| 4 3 0 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.42 (9H, s), 1.66-1.82 (2H, m), 2.26 (3H, s), 4.43-4.60 (1H, m), 4.77-4.87 (1H, m), 6.52 (1H, brs), 6.58 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.68 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.32 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=5.0 Hz) |

表 6 8

【表 6 8】

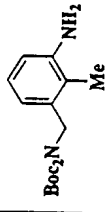
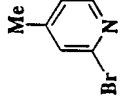
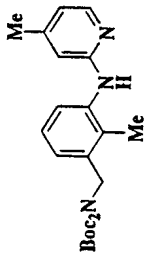
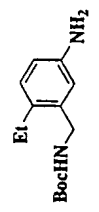
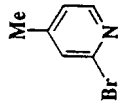
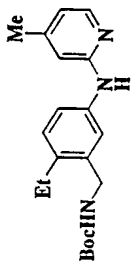
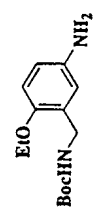
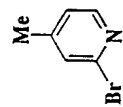
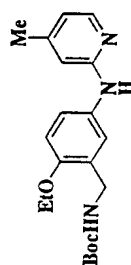
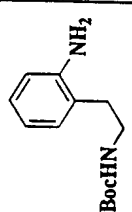
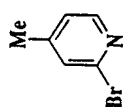
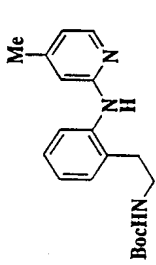
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|--------------------------------------|---|
| 4 3 1 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.21 (1H, brs), 6.27 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.24 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=5.0 Hz) |
| 4 3 2 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.64 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.33 (2H, q, J=5.3 Hz), 4.71 (1H, brt), 6.44 (1H, brs), 6.56 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.64 (1H, s), 7.14-7.26 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=5.3 Hz) |
| 4 3 3 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.44 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.06 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.02 (1H, brt), 6.31 (1H, brs), 6.50 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=5.3 Hz) |
| 4 3 4 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.78-2.86 (2H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 4.78 (1H, brt), 6.54 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.58 (1H, s), 6.86 (1H, brs), 7.01-7.13 (1H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.3 Hz) |

表 6 9

【表 6 9】

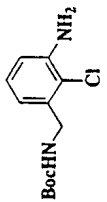
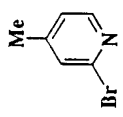
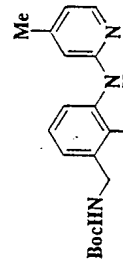
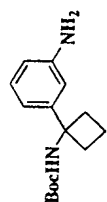
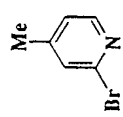
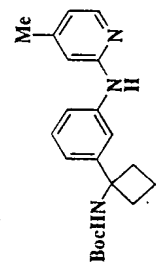
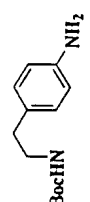
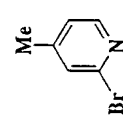
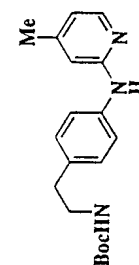
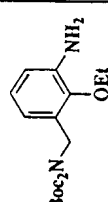
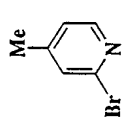
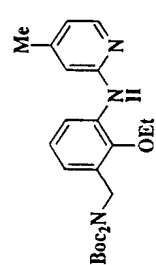
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|--------------------------------------|---|
| 4 3 5 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 2.29 (3H, s), 4.42 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.96 (1H, br t), 6.66 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.69 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.12 (1H, d, J=5.0 Hz) |
| 4 3 6 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.36 (9H, br s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 5.09 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.70 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=5.3 Hz) |
| 4 3 7 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.72-2.79 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 4.56 (1H, br t), 6.47 (1H, br s), 6.56 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.65 (1H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=4.9 Hz) |
| 4 3 8 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.40 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.44 (18H, s), 2.28 (3H, s), 3.91 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.68 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.0 Hz) |

表 7 0

【表 7 0】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-------|-------|-------|-----|--------------------------------------|---|
| 4 3 9 | | | | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (18H, s), 2.26 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6.59 (1H, d, J=5.3Hz), 6.62 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.3Hz) |
| 4 4 0 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.45 (18H, s), 3.93 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.46 (1H, d, J=7.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.6Hz) |
| 4 4 1 | | | | Pd : (2) 塩基 : (2) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (9H, s), 4.32 (2H, d, J=5.6Hz), 4.86 (1H, brs), 6.71 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 6.97 (1H, d, J=7.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.52-7.60 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz) |
| 4 4 2 | | | | Pd : (1) 塩基 : (3) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.47 (9H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.32 (2H, d, J=5.4Hz), 4.81 (1H, brt), 6.15 (1H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.3, 8.3Hz), 7.57 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 10.47 (1H, s) |

表 7 1

【表 7 1】

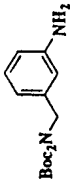
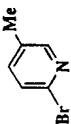
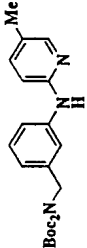
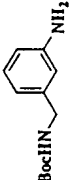
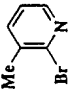
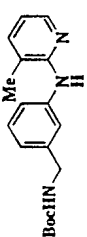
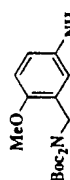
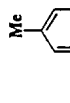
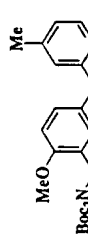
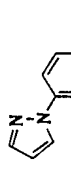
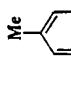
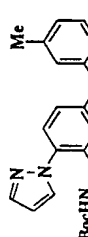
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|---|--------------------------------------|--|
| 497 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (18H, s), 2.23 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.50 (1H, brs), 6.83 (1H, d, J=6.9Hz), 6.93 (1H, d, J=6.9Hz), 7.15-7.36 (4H, m), 8.02 (1H, s) |
| 498 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 2.24 (3H, s), 4.30 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.83 (1H, brt), 6.13 (1H, brs), 6.72 (1H, dd, J=7.3, 5.0 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.3Hz), 7.27 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 8.11 (1H, d, J=5.0Hz) |
| 499 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.43 (18H, s), 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.27 (1H, brs), 6.46 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.9Hz), 7.00 (1H, d, J=2.3Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 8.00 (1H, d, J=5.3Hz) |
| 500 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.44 (9H, s), 2.29 (3H, s), 4.11 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.72 (1H, brt), 6.42-6.46 (1H, m), 6.60-6.73 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=2.0Hz), 7.72 (1H, d, J=1.3Hz), 8.09 (1H, d, J=5.3Hz) |

表 7 2

【表 7 2】

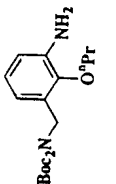
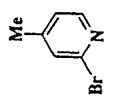
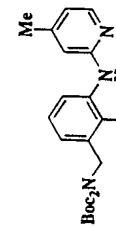
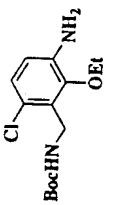
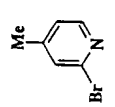
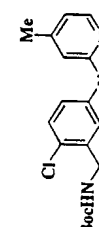
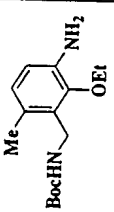
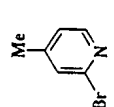
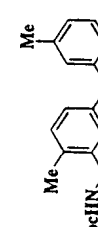
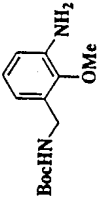
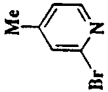
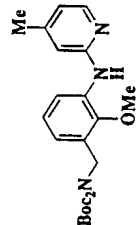
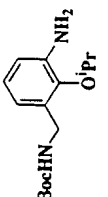
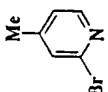
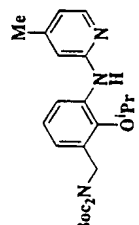
| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-----|--|--|--|--------------------------------------|---|
| 505 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.09 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 6.83-6.72 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.28 (3H, s), 1.90-1.75 (2H, m), 1.44 (18H, s), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz) |
| 519 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.45 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.94 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.94 (1H, br t), 6.58 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.74 (1H, br s), 7.12 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.0 Hz) |
| 520 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.40 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.88 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.39 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.76 (1H, br s), 6.58 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.61 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.3 Hz) |

表 7 3

【表 7 3】

| 実施例 | アニリン体 | ハロゲン体 | 生成物 | 反応条件 | スペクトルデータ |
|-----|--|--|--|--------------------------------------|--|
| 540 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.6, 7.3 Hz), 6.81 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.69 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.89 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.45 (18H, s) |
| 542 |  |  |  | Pd : (2) 塩基 : (1) ligand : (1) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.09 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.88 (2H, s), 4.19 - 4.07 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.43 (18H, s), 1.29 (6H, d, J=6.3 Hz) |

実施例 4 52-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メトキシニコチン酸・塩酸塩の合成

5 実施例 4 3 で得られた化合物 (37 mg)、水酸化カリウム (96 mg)、水 (2 ml) および 1, 4-ジオキサン (2 ml) の混合物を 60℃ にて 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、2 規定塩酸を加え酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物を、実施例 2 と同様にして、標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

10 δ : 3.95 (3H, s), 4.01 (2H, brs), 6.27 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.3, 7.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.90 (1H, -d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.30 (3H, brs), 10.75 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

15 実施例 5 22-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メチル-3-ニトロピリジン・塩酸塩の合成

20 実施例 4 4 6 で得られた化合物 (118 mg)、濃硫酸 (1 ml) および水 (2 ml) の混合液を 120℃ にて 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水に入れ、飽和炭酸水素ナトリウムで pH 8 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をメタノール (2 ml) に溶解し、塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 規定、0.5 ml) を室温下加え、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をメタノール-酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 37.1 mg を得た (61%)

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 2.49 (3H, s), 4.03 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.8

6 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.31 (3H, br s), 8.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.09 (1H, s)

実施例 53

2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-エチル-3-ニトロピリジン・

5 塩酸塩の合成

実施例 447 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 52 と同様にして、標記化合物を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

10 δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.02 (2H, q, $J=5.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.41 (3H, br s), 8.48 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.10 (1H, s)

15 実施例 443

2-(3-(α -ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-6-メトキシイソニコチン酸の合成

20 実施例 423 で得られた化合物 (53.8 mg) およびメタノール (3 ml) の混合物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた。反応混合物を室温にて 4 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、水で抽出した。水層を 2 規定塩酸で pH 1 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、標記化合物 47.3 mg を得た (収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 7.49 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=7.9, 7.3$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.76 (1H, s), 4.92 (1H, br s), 4.31 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 3.95 (3H, s), 1.4

6 (9 H, s)

実施例 4 4 4

2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-4-ヒドロキシメチル-6-メトキシピリジンの合成

5 実施例 4 2 3 で得られた化合物 (155.3 mg)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (2 ml) の混合物に水素化ホウ素リチウム (13 mg) を加えた。反応混合物を室温下、1 週間攪拌した後、水を加え減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲル
10 カラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) に付して精製し、標記化合物 86.1 mg を得た (収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 7.37 (1H, s), 7.18-7.12 (2H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.42 (1H, s),
15 6.18 (1H, s), 4.88 (1H, br s), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.90 (3H, s), 1.45 (9 H, s)

実施例 4 4 6

2-(2-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)-3-ニトロピリジン-6-イル)マロン酸ジメチルエステルの合成

20 実施例 2 7 で得られた化合物 (150 mg)、マロン酸ジメチル (50 mg) およびジメチルホルムアミド (3 ml) の混合液に水素化ナトリウム (含量 60%、15 mg) を加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
25 減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 123 mg を得た (収率 68%)。

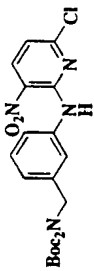
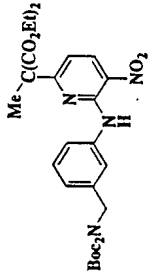
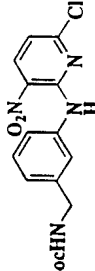
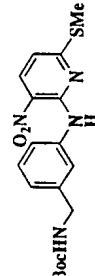
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1. 47 (18H, s), 3. 76 (6H, s), 4. 81 (2H, s),
4. 91 (1H, s), 6. 95 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 08 (1
H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 32 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$),
7. 44 (1H, s), 7. 68 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8. 54 (1
5 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10. 18 (1H, brs)

実施例 446 と同様にして、相当するクロロ体および相当する反応剤を用い表
74 に示す化合物を得た。

表 7 4

【表 7 4】

| 実施例 | クロロ体 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|--|--|---|--|
| 4 4 7 |  | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15-1.23 (6H, m), 1.47 (18H, s), 1.85 (3H, s), 4.10-4.40 (4H, m), 4.81 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.62-7.69 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 10.17 (1H, brs) |
| 4 4 8 |  | MeSH |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.53 (3H, s), 4.35 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, brt), 6.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 10.45 (1H, brs) |

実施例 4 4 9

2- (3- (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニルアミノ) -4-メチルピリジンの合成

3- (ジ- (t-ブトキシカルボニル) アミノメチル) ブロモベンゼン (260 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (42 mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン (50 mg)、カリウム t-ブトキシド (102 mg)、2-アミノ-4-メチルピリジン (108 mg) およびトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流下、80℃にて22時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物 29.2 mgを得た (収率10%)。

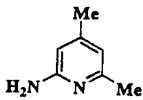
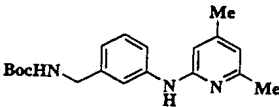
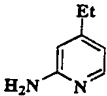
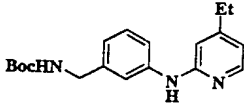
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 2.26 (3H, s), 4.30 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.90 (1H, brt), 6.59 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.21-7.31 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$)

実施例 4 4 9と同様にして、相当するアミン体を用い表 7 5に示す化合物を得た。

表 7 5

【表 7 5】

| 実施例 | アミン体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|---|---|--|
| 450 |  |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.30 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.83 (1H, brt), 6.43 (1H, brs), 6.47 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.19-7.29 (3H, m) |
| 451 |  |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.46 (9H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.30 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.83 (1H, brt), 6.54 (1H, brs), 6.61 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.69 (1H, s), 6.91-6.95 (1H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=5.0 Hz) |

実施例 4 5 22-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-6-メトキシニコチン酸の合成

5 実施例 4 4 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 5 と同様にして、標記化合物を得た (収率 9 2 %)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$)

δ : 1. 46 (9H, s), 3. 99 (3H, s), 4. 30 (2H, s), 6. 16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6. 94 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 28 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 7. 58 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 73 (1H, s), 8. 16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

10

実施例 4 5 32-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-6-メトキシニコチンアミドの合成

15 実施例 4 5 2 で得られた化合物 (44 mg)、トリエチルアミン (18 mg) およびテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物に室温下、クロル炭酸エチル (14.3 mg) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応混合物に室温下、アンモニアガスを吹き込み、室温にて 5 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩化メチレン=1:20) で精製し、標記化合物 10 mg を得た (収率 11%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 39 (9H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 12 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6. 20 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6. 85 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 24 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7. 32-7. 40 (2H, m), 7. 51 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 61 (1H, s), 8. 01 (1H, brs), 8. 10 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

25

実施例 4 5 42- (3- (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニルアミノ) -3-ヒドロキシメチル-6-メトキシピリジンの合成

実施例 4 5 2 で得られた化合物 (300 mg)、トリエチルアミン (101 mg) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合物に氷冷下、クロル炭酸エチル (109 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を加え 0℃ にて 15 分間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液に氷冷下、水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2 M、0.8 ml) を加えた。反応混合物を 0℃ にて 30 分間攪拌した後、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。さらに、反応混合物を 0℃ にて 5 分間攪拌した後、エーテルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: 塩化メチレン = 1 : 10) で精製し、標記化合物 199 mg を得た (収率 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.31 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.67 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.79 (1H, br t), 6.15 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.21-7.31 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, br s), 7.70 (1H, br s)

実施例 4 5 62- (3- (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニルアミノ) -6-メトキシピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

実施例 4 5 4 で得られた化合物 (24 mg)、四酸化マンガン (40 mg) およびベンゼン (8 ml) の混合物を室温下、2 日間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: 塩化メチレン = 1 : 20) で精製し、標記化合物 14 mg を得た (収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (9H, s), 4.01 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.82 (1H, brt), 6.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, s), 9.67 (1H, s), 10.95 (1H, s)

実施例 472

2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-ヒドロキシメチル-6-メトキシピリジン・二塩酸塩の合成

10 実施例 423 で得られた化合物 (109.5 mg)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (1 ml) の混合物に水素化ホウ素リチウム (19 mg) を加えた。反応混合物を室温にて 44 時間攪拌した後、2 規定塩酸を加え減圧下濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩化メチレン = 1:19) に付した。得られた精製物およびメ

15 タノール (3 ml) の混合物に塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 規定, 0.3 ml) を加え、減圧下濃縮した。得られた残留物をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 48 mg を得た (収率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

20 δ : 9.18 (1H, brs), 8.39 (3H, brs), 7.78 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.08 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.47 (1H, s), 6.11 (1H, s), 4.42 (2H, s), 3.94 (2H, q, J = 5.6 Hz), 3.87 (3H, s)

実施例 507

25 2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-5-メチルチアゾールの合成

プロピオンアルデヒド (72 μ l)、クロロホルム (1 ml) および 1, 4-ジオキサン (1 ml) の混合物に、臭素 (52 μ l) を加えた。反応混合物を室

温にて30分間攪拌した後、N-(3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル)チオウレア(262mg)、アセトン(2ml)およびトリエチルアミン(0.14ml)を加えた。反応混合物を3.5時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液;塩化メチレン:メタノール=99:1)に付して精製し、標記化合物79.2mgを得た(収率27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.30–7.22 (4H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 4.94 (1H, br s), 4.30 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 2.34 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s)

実施例508

2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-5-メチルチアゾールの合成

実施例507で得られた化合物(73mg)およびトリフルオロ酢酸(5ml)の混合物を室温下、1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液;塩化メチレン:メタノール=95:5)に付して精製し、標記化合物34.5mgを得た(収率67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.32–7.28 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.87 (2H, s), 2.35 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 1.76 (2H, br s)

実施例509

2-(3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ)-4-メチルチアゾールの合成

N-(3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル)チオウレア

実施例 5 1 12-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニルアミノ)-5-メチルオキサゾールの合成

3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)アニリン (200 mg)
 5、ジメチルアミノピリジン (166 mg) および塩化メチレン (10 ml) の混合物に氷冷下、チオホスゲン (45 μ l) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) で精製し、N-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニル) イソチオシアナートを得た。
 10

得られた化合物 (193 mg)、1-アジド-プロパン-2-オン (81 mg)、トリフェニルホスフィン (217 mg) および塩化メチレン (5 ml) の混合物を室温にて15時間攪拌した後、シュウ酸 (115 mg) を室温下加えた。反応混合物を60℃にて30分間加熱攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に酢酸エチルと2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10) で精製し、標記化合物 78 mg を得た (収率 33%)。
 15

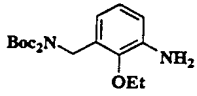
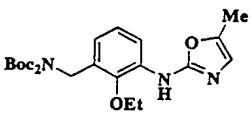
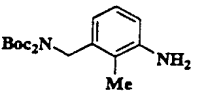
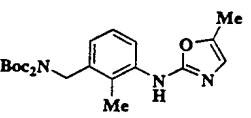
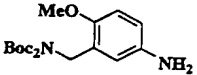
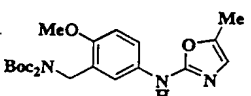
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.45 (18H, s), 2.25 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 4.77 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, brs), 7.22-7.26 (1H, m), 7.25 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

25 実施例 5 1 1 と同様にして、相当する反応剤を用い表 7 6 に示す化合物を得た。

表 7 6

【表 7 6】

| 実施例 | アニリン体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|---|
| 5 1 2 |  |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.43 (18H, s), 1.46 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 3.93 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) |
| 5 1 3 |  |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.44 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) |
| 5 1 4 |  |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.44 (18H, s), 2.23 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$) |

実施例 5 1 52 - (3 - アミノメチル) フェニルアミノ) - 5 - メチルオキサゾール・トリフルオロ酢酸塩の合成

5 実施例 5 1 1 で得られた化合物 (292 mg) およびトリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を、室温にて 2 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をエタノール-酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 119 mg を得た (38%)。

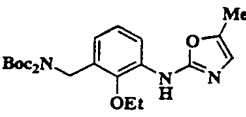
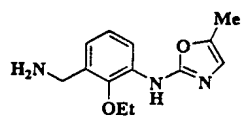
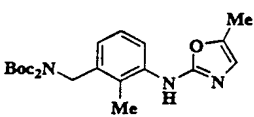
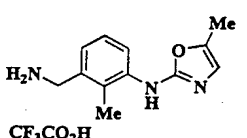
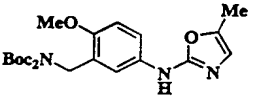
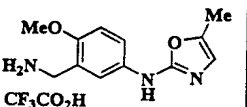
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

10 δ : 2.24 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.59 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.16 (3H, brs), 10.08 (1H, s)

実施例 5 1 5 と同様にして、相当する反応剤を用い表 7 7 に示す化合物を得た。

表 7 7

【表 7 7】

| 実施例 | 反応剤 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|--|
| 5 1 6 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.37 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.24 (3H, s), 3.89 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.05 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.63 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.18 (3H, brs), 9.33 (1H, brs) |
| 5 1 7 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.18 (3H, brs), 9.40 (1H, brs) |
| 5 1 8 |  |  | ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.94 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.55 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.00 (3H, brs), 9.87 (1H, s) |

実施例 5 2 32 - (3 - アミノメチルフェニルアミノ) - 3, 5 - ジニトロピリジンの合成

3 - アミノベンジルアミン (696 mg)、ジメチルアミノピリジン (674 mg)、3 - ニトロフェニルオキシカルボニル - Wang Resin (2.85 g、Tetrahedron Lett., Vol. 37, 937 (1996)) およびテトラヒドロフラン (60 ml) の混合物を、室温にて 24 時間攪拌後、濾過した。得られた樹脂をジメチルホルムアミド、水、メタノール、塩化メチレンで順次洗浄後、減圧下乾燥し、3 - アミノベンジルアミノカルボニル - Wang Resin を得た。

得られた樹脂 (100 mg、0.071 mol)、炭酸カリウム (100 mg)、2 - クロロ - 3, 5 - ジニトロピリジン (72 mg)、酢酸パラジウム (II) (16 mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン (79 mg) およびアセトニトリル (9 ml) の混合物を窒素雰囲気下、80℃にて攪拌後、濾過した。得られた樹脂をジメチルホルムアミド、水、メタノール、塩化メチレンで順次洗浄後、減圧下乾燥し、トリフルオロ酢酸を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物に水および酢酸エチルを加えた。水層を酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残留物を Sep - Pak^R Plus C18 Cartridges (Waters 製) で精製し、標記化合物 1.7 mg を得た (8%)。

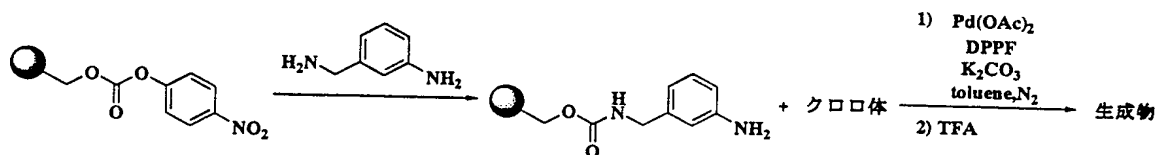
¹H - NMR (CD₃OD)

δ : 4.16 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, s), 9.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.30 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 5 2 3 と同様にして、相当するクロロ体を用い表 7 8 ~ 表 8 0 に示す化合物を得た。

表 7 8

【表 7 8】



| 実施例 | クロロ体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|------|-----|--|
| 5 2 4 | | | ¹ H-NMR (CD ₃ OD) 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.19-7.50 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz) |
| 5 2 5 | | | ¹ H-NMR (CD ₃ OD) 4.18 (2H, s), 7.33-7.46 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=7.6Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 8.45 (1H, d, J=5.0Hz) |
| 5 2 6 | | | ¹ H-NMR (CD ₃ OD) 4.17 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, d, J=7.6Hz), 7.39 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.6Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 8.61 (1H, d, J=2.0Hz) |
| 5 2 7 | | | ¹ H-NMR (CD ₃ OD) 1.47 (3H, t, J=7.3Hz), 2.56 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.3Hz), 7.27 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz) |
| 5 2 8 | | | ¹ H-NMR (CD ₃ OD) 4.12 (2H, s), 7.02-7.12 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=5.2Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=5.2Hz) |

表 7 9

【表 7 9】

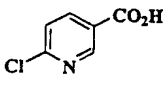
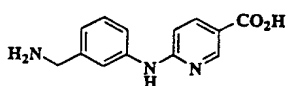
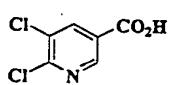
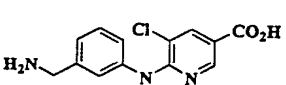
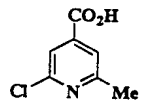
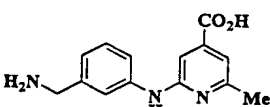
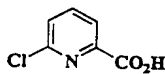
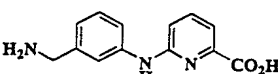
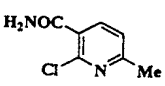
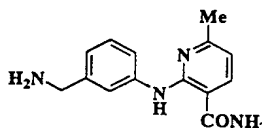
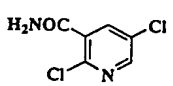
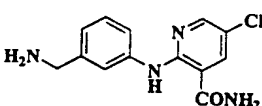
| 実施例 | クロロ体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-------|---|---|--|
| 5 2 9 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4. 15 (2H, s), 6. 87 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 14 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7. 43 (1H, dd, $J=7.4, 6.9\text{Hz}$), 7. 53 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7. 98 (1H, s), 8. 11 (1H, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 8. 81 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) |
| 5 3 0 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4. 16 (2H, s), 7. 22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 47 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7. 65 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 92 (1H, s), 8. 22 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8. 69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) |
| 5 3 1 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 2. 49 (3H, s), 4. 12 (2H, s), 7. 05 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7. 15 (1H, s), 7. 25 (1H, s), 7. 38-7. 42 (2H, m), 7. 72 (1H, s) |
| 5 3 2 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4. 14 (2H, s), 6. 82 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7. 10 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7. 41-7. 45 (2H, m), 8. 02 (1H, s), 8. 11 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$), 8. 78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) |
| 5 3 3 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 2. 50 (3H, s), 4. 12 (2H, s), 6. 84 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 20 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7. 40 (1H, dd, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$), 7. 74-7. 80 (2H, m), 7. 87 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) |
| 5 3 4 |  |  | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4. 15 (2H, s), 7. 21 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 46 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7. 61 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 75 (1H, s), 8. 11 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8. 35 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) |

表 80

【表 80】

| 実施例 | クロロ体 | 生成物 | スペクトルデータ |
|-----|------|-----|---|
| 535 | | | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4.00 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.37-7.43 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.83 (1H, s) |
| 536 | | | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4.15 (2H, s), 6.83-6.89 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J=7.6, 3.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J=3.9, 1.6\text{Hz}$) |
| 537 | | | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4.12 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) |
| 538 | | | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 4.13 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) |
| 539 | | | $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 2.48 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.72-6.80 (2H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.51-7.60 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, s) |

さらに、これまで示した反応に用いられる化合物のうち、新規化合物である実施例 25 e、実施例 417 e、実施例 500 b、実施例 519 e、実施例 520 d、実施例 538 e および実施例 542 a の合成法を以下に示す。

実施例 25 e

5 2-(5-アミノ-2-エチルフェニル)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)インダンの合成

[実施例 25 a]

3-シアノメチル-4-エチルニトロベンゼンの合成

10 3-クロロメチル-4-エチルニトロベンゼン (4.0 g) およびジメチルスルホキシド (50 ml) の混合物に、シアン化ナトリウム (982 mg) を加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、酢酸エチル、n-ヘキサンおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.33 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.80 (2H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

[実施例 25 b]

20 2-シアノ-2-(2-エチル-5-ニトロフェニル)インダンの合成

実施例 25 a で得られた化合物 (3.0 g)、 α, α' -ジクロロ- α -キシレン (4.15 g) およびジメチルスルホキシド (200 ml) の混合物に、カリウム t-ブトキシド (3.55 g) を加え、室温にて 3 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物 (1.36 g) を得た (収率 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.45 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.61 (2H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.91 (2H, d, $J=$

15. 5 Hz), 7. 25–7. 33 (4H, m), 7. 53 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 8. 12–8. 16 (2H, m)

[実施例 25 c]

2-(2-エチル-5-ニトロフェニル)-2-インダンアミドの合成

- 5 実施例 25 b で得た化合物 (1. 16 g) および酢酸 (10 ml) の混合物に、水 (2 ml)、濃硫酸 (20 ml) を順次加えた。反応混合物を 13 時間加熱還流した後、冷却し、氷水に入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物 (870 mg) を得た (収率 71%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1. 35 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 2. 82 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 3. 36 (2H, d, J = 15. 9 Hz), 3. 95 (2H, d, J = 15. 9 Hz), 5. 13 (1H, br s), 5. 43 (1H, br s), 7. 15–7. 25 (4H, m), 7. 49 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 08 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 3 Hz), 8. 17 (1H, d, J = 2. 3 Hz)

15

[実施例 25 d]

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-エチル-5-ニトロフェニル) インダンの合成

- 20 実施例 25 c で得られた化合物 (815 mg) および t-ブタノール (12 ml) の混合液に四酢酸鉛 (1. 40 g) を加えた。反応混合物を 3 時間加熱還流し、冷却した後、水を加え酢酸エチル-エチレングリコールで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム) で精製し、標記化合物 (620 mg) を得た (収率 62%)。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1. 30 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 31 (9H, s), 2. 93 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 3. 55 (2H, d, J = 15. 9 Hz), 3.

6.3 (2H, d, $J=15.9$ Hz), 5.18 (1H, s), 7.20–7.29 (4H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$ Hz), 8.32 (2H, d, $J=2.3$ Hz)

[実施例 25 e]

5 2-(5-アミノ-2-エチルフェニル)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)インダンの合成

実施例 25 d で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして、標記化合物を得た (収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.30 (9H, s), 2.74 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.48–3.67 (6H, m), 5.02 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.15–7.24 (4H, m)

15 実施例 417 e

N-(3-アミノ-2-エトキシフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

[実施例 417 a]

2-エトキシ-3-ニトロ安息香酸エチルの合成

20 3-ニトロサリチル酸 (5.0 g)、ヨウ化エチル (11 ml) およびジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物に炭酸カリウム (9.4 g) を加えた。反応混合物を 60°C にて 4.5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) に付して精製し、標記化合物 5.66 g を得た (収率 87%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8.01 (1H, dd, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.89 (1H, dd,

$J = 7.9, 1.7 \text{ Hz}$), 7.26 (1H , dd , $J = 7.9, 7.9 \text{ Hz}$), 4.42 (2H , q , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.18 (2H , q , $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.43 (3H , t , $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.42 (3H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$)

5 [実施例 417b]

2-エトキシ-3-ニトロベンジルアルコールの合成

実施例 417a で得られた化合物 (117 mg)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (2 ml) の混合物に水素化ホウ素リチウム (10.7 mg) を加えた。反応混合物を室温にて 15 時間攪拌した後、水を加え減圧下濃縮した。得られた残留物に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n -ヘキサン = $1:2$) に付して精製し、標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 7.77 (1H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.67 (1H , d , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.22 (1H , dd , $J = 7.9, 7.3 \text{ Hz}$), 4.80 (2H , s), 4.08 (2H , q , $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.10 (1H , br s), 1.44 (3H , t , $J = 6.8 \text{ Hz}$)

[実施例 417c]

20 臭化 2-エトキシ-3-ニトロベンジルの合成

実施例 417b で得られた化合物 (3.13 g)、四臭化炭素 (5.26 g) および塩化メチレン (100 ml) の混合物にトリフェニルホスフィン (4.16 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下 30 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n -ヘキサン = $1:9$) に付して精製し、標記化合物 3.59 g を得た (収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.78 (1H , dd , $J = 7.9, 1.7 \text{ Hz}$), 7.65 (1H , dd ,

$J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6 \text{ Hz}$), 4.57 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)

[実施例 417d]

5 N-(2-エトキシ-3-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル (3.23 g)、ジメチルホルムアミド (50 ml) および水素化ナトリウム (0.57 g) の混合物を氷冷下、1時間攪拌した後、実施例 417c で得られた化合物 (3.51 g) およびジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を氷冷下加えた。反応混合物を、室温にて 14 時間攪拌した後、2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9) に付して精製し、標記化合物 5.09 g を得た (収率 95%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 7.72 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 7.3, 1.3 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3 \text{ Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.06 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 1.44 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)

20 [実施例 417e]

N-(3-アミノ-2-エトキシフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 417d で得られた化合物 (5.09 g)、塩化第 2 ニッケル・6 水和物 (61 mg) およびメタノール (130 ml) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (1.46 g) を加えた。反応混合物を、室温にて 20 分間攪拌した後、2 規定塩酸を加え、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 とした後、減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られ

た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付して精製し、標記化合物を得た（収率85％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.86 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=7.6, 1.0\text{ Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=7.9, 1.0\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.90 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.74 (2H, brs), 1.43 (18H, s), 1.41 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)

実施例500b

N-(5-アミノ-2-(ピラゾール-1-イル)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

[実施例500a]

N-(5-ニトロ-2-(ピラゾール-1-イル)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ- t-ブチルの合成

ピラゾール (1.0 g) およびジメチルスルホキシド (50 ml) の混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム (0.54 g) を加えた。反応混合物を氷冷下1時間攪拌した後、N-(2-フルオロ-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ- t-ブチル (5.0 g) のジメチルスルホキシド (50 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて15時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付して精製し、標記化合物を得た（収率73％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8.22-8.19 (2H, m), 7.79-7.78 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.3, 2.0\text{ Hz}$), 4.95 (2H, s), 1.46 (18H, s)

[実施例500b]

N-(5-アミノ-2-(ピラゾール-1-イル)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 500a で得られた化合物 (4.15 g)、塩化第 2 ニッケル・6 水和物 (0.183 g) およびメタノール (300 ml) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (2.43 g) を加えた。反応混合物を室温にて 55 分間攪拌した後、反応液を酸性にするため 2 規定塩酸を加え、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応液を塩基性にし、減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、標記化合物を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.69 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.86-6.83 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=2.0, 1.3\text{ Hz}$), 5.62 (1H, brs), 4.01 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.82 (2H, brs), 1.43 (9H, s)

実施例 519e

3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-クロロ-2-エトキシアニリンの合成

[実施例 519a]

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼンの合成

4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン (1.00 g)、硫酸銀 (1.95 g) および濃硫酸 (5 ml) の混合物に氷冷下、臭素 (0.32 ml) を加え、0℃にて 30 分間攪拌後、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に入れ、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して、標記化合物 1.38 g を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.47 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)

[実施例519b]

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチルカルボニル
アミノメチル)ニトロベンゼンの合成

実施例519aで得られた化合物(204mg)、N-ヒドロキシメチル-2,
2, 2-トリフルオロアセトアミド(115mg)および10%発煙硫酸(1.
6ml)の混合物を80℃にて10時間攪拌した。反応混合物を冷却後、氷水に
入れ、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(展開液; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、標記化
合物85.1mgを得た(収率28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.86 (2H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, brt), 8.
39 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)

[実施例519c]

5-ブロモ-3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-クロロ-2-
フルオロニトロベンゼンの合成

実施例519bで得られた化合物(601mg)、濃硫酸(3ml)およびメ
タノール(12ml)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮
した後、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、塩化メチレン(20
ml)で抽出した。有機層に二炭酸ジ-t-ブチル(414mg)および2規定
水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を室温下加え、室温にて2時間攪拌した。
有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃
縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; クロ
ロホルム)で精製し、標記化合物402mgを得た(収率66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (9H, s), 4.57-4.66 (2H, m), 5.01 (1H,
brt), 8.31 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

[実施例519d]

5-ブロモ-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-クロロ-2-エトキシニトロベンゼンの合成

実施例 519c で得られた化合物 (200 mg)、エタノール (36 μ l) およびテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物に氷冷下、水素化ナトリウム (含量 60%、25 mg) を加えた。反応混合物を 0℃ にて 2 時間攪拌した後、水およびエーテルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:4) で精製し、標記化合物 197 mg を得た (収率 92%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 4.08 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.62 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.93 (1H, brt), 8.10 (1H, s)

[実施例 519e]

3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-クロロ-2-エトキシアニリンの合成

実施例 519d で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして、標記化合物を得た (86%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.44 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.78 (2H, brs), 3.92 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.47 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 4.91 (1H, brt), 6.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.3$ Hz)

実施例 520d

3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-エトキシ-6-メチルアニリンの合成

[実施例 520a]

3-メチル-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチルカルボニルアミノメチル)

フェノールの合成

5-メチル-2-ニトロフェノールを出発原料とし、実施例545bと同様にして、標記化合物を得た(16%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

5 δ: 2.57 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, br s), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.23 (1H, s)

[実施例520b]

10 2-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-メチル-6-ニトロフェノールの合成

実施例520aで得られた化合物(100mg)、炭酸カリウム(99.4mg)、水(1.0ml)およびメタノール(6.0ml)の混合物を室温にて3時間攪拌した後、二炭酸ジ-t-ブチル(157mg)を加えた。反応混合物を室温にて30分攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液: 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:17)に付して精製し、標記化合物を得た(収率70%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

20 δ: 1.43 (9H, s), 2.55 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.17 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.11 (1H, s)

[実施例520c]

25 3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-エトキシ-4-メチルニトロベンゼンの合成

実施例520bで得られた化合物(350mg)、炭酸セシウム(404mg)、ジメチルホルムアミド(15ml)およびヨウ化エチル(0.4ml)の混合物を60℃にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有

機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：8）に付して精製し、標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.44 (9H, s), 1.48 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 4.03 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.41 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.86 (1H, brs), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

[実施例520d]

10 3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-エトキシ-4-メチルアニリンの合成

実施例520cで得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして、標記化合物を得た(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.43 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.61 (2H, brs), 3.89 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.34 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.70 (1H, brs), 6.61 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

実施例538e

20 N-(3-アミノ-2-(n-プロポキシ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

[実施例538a]

3-ニトロ-2-(n-プロポキシ)安息香酸n-プロピルの合成

3-ニトロサリチル酸を出発原料とし、反応剤としてヨウ化n-プロピルを用いて、実施例417aと同様にして、標記化合物を得た(収率29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.98 (1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=7.9, 1.7\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$),

4. 31 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4. 05 (2H, t, $J=6.9$ Hz),
1. 90–1. 71 (4H, m), 1. 08–0. 97 (6H, m)

[実施例538b]

3-ニトロ-2-(n-プロポキシ)ベンジルアルコールの合成

- 5 実施例538aで得られた化合物を出発原料として、実施例417bと同様に
して、標記化合物を得た(収率70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7. 76 (1H, dd, $J=8.3, 1.3$ Hz), 7. 68 (1H, dd,
 $J=7.3, 1.3$ Hz), 7. 21 (1H, dd, $J=8.3, 7.3$ Hz),
10 4. 80 (2H, s), 3. 96 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2. 13 (1
H, brs), 1. 91–1. 77 (2H, m), 1. 04 (3H, t, $J=$
7. 3 Hz)

[実施例538c]

臭化3-ニトロ-2-(n-プロポキシ)ベンジルの合成

- 15 実施例538bで得られた化合物を出発原料として、実施例417cと同様に
して、標記化合物を得た(収率95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7. 77 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7. 64 (1H, dd,
 $J=7.9, 1.3$ Hz), 7. 19 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz),
20 4. 57 (2H, s), 4. 05 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 1. 96–
1. 83 (2H, m), 1. 07 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

[実施例538d]

N-(3-ニトロ-2-(n-プロポキシ)フェニルメチル)イミノジカルボン
酸ジ-t-ブチルの合成

- 25 実施例538cで得られた化合物を出発原料として、実施例417dと同様に
して、標記化合物を得た(収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7. 70 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7. 37 (1H, dd,

$J = 7.9, 1.3 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9 \text{ Hz}$),
 4.91 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), $1.91 -$
 1.80 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.05 (3H, t, $J =$
 7.3 Hz)

5 [実施例 538e]

N-(3-アミノ-2-(n-プロポキシ)フェニルメチル)イミノジカルボン
酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 538d で得られた化合物を出発原料として、実施例 417e と同様に
 して、標記化合物を定量的に得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.86 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, d,
 $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.85 (2H,
 s), 3.78 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.74 (2H, brs),
 $1.89 - 1.75$ (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.07 (3H,
 15 t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

実施例 542a

N-(3-アミノ-2-(i-プロポキシ)フェニルメチル)イミノジカルボン
酸ジ-tert-ブチルの合成

3-ニトロサリチル酸を出発原料とし、反応剤としてヨウ化 i-プロピルを用
 20 いて、実施例 417a ~ 実施例 417e と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.85 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6 \text{ Hz}$), 6.62 (1H, d,
 $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 4.83 (2H,
 s), $4.26 - 4.15$ (1H, m), 3.69 (2H, brs), 1.42
 25 (18H, s), 1.31 (6H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$)

試験例

試験例 1

現在までに知られている3種類のNOSアイソフォームに対する本発明化合物の阻害作用を、検討した。

以下の手順で各粗酵素標品を調製した (Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。

- 5 nNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。無処置の雄性Sprague Dawley (SD) 系ラット (体重300-400g) を断頭し、素早く全脳を取り出し、氷上で大脳皮質を分取した。次いで、5倍量の50mM Tris-HCl, 1mM DTT (pH 7.4) 溶液を加え、3分間ホモゲナイズし、これを1,000×gで10分間遠心した。得られた上清を、100,000×gで60分間遠心し、最終的に得られた上清の可溶性細胞質画分をnNOSの粗酵素標品とした。

- 15 iNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。LPS (10mg/kg) をラットに腹腔内投与し、6時間後に経心的に10U/mlのヘパリン含有の生理食塩水で灌流した後、肺を摘出した。次いで、5倍容量の50mM Tris-HCl, 1mM DTT (pH 7.4) 溶液を加え、3分間ホモゲナイズし、これを1,000×gで10分間遠心した。得られた上清を、今度は100,000×gで60分間遠心し、最終的に得られた上清の可溶性細胞質画分をiNOSの粗酵素標品とした。

eNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。

- 20 ウシ肺動脈血管内皮細胞株 (CPAE) を20%FBS含有のMEM培地中で培養した。数日後、これを0.25%trypsin, 1mM EDTA溶液でフラスコから剥離し、FBSを適量添加した後、1,000rpmで10分間遠心した。沈査の細胞にカルシウムとマグネシウムを含まないリン酸緩衝溶液 (pH 7.4) を適量加え、1,000rpmで10分間遠心した。同一操作を繰り返して細胞を洗浄した後、1% Triton X-100と1mM DTTを含む50mM Tris-HCl (pH 7.4) を加え、1時間水中放置した。続いて、3分間ホモゲナイズした後、攪拌を繰り返しながら30分間水中放置した。最終的に100,000×gで60分間遠心して得られた上清をeNOSの粗酵
- 25

素標品とした。

NOS活性は、基本的に本発明者らが報告した方法に従い、基質の一つである L- [³H] arginine から反応産物の一つである L- [³H] citrulline への変換量を定量することによって測定した (Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.) 60, pp. 285-288, 1994; Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。

反応液は、100 nM L- [³H] arginine, 粗酵素標品 (10-30 μ g/ml 蛋白), 1.25 mM CaCl₂, 1 mM EDTA, 10 μ g/ml calmodulin, 1 mM NADPH, 100 μ M tetrahydrobiopterine, 10 μ M FAD, 10 μ M FMN, 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) から構成され、これに、本発明の化合物、あるいは対照化合物を加えた。

L- [³H] Arginine を加えて反応を開始し、37°C で10分間インキュベーションした後、50 mM Tris-HCl (pH 5.5), 1 mM EDTA を2 ml 加え、氷中に置いて反応を停止させた。反応溶液を陽イオン交換樹脂カラム (Dowex AG50WX-8, Na⁺ form, 3.2 ml) に通して、未反応で残存する基質 L- [³H] arginine と反応産物である L- [³H] citrulline を分離した。この溶出液と、さらに一定量の蒸留水をカラムに通して得た溶出液をミニバイアルに入れ、L- [³H] citrulline を回収した。その後、シンチレーターを加え、放射能を液体シンチレーションカウンターで計測し、L- [³H] citrulline を定量した。

nNOS と eNOS の活性は、CaCl₂ と calmodulin の存在下で検出される活性から CaCl₂ と calmodulin の非存在下で検出される活性を差し引いて求めた。iNOS の活性は、CaCl₂ と calmodulin の非存在下で検出した。粗酵素標品中の蛋白濃度は、バイオラッド社のマイクロアッセイキットを用いて決定した。実験は、すべてデュプリケートで行った。

表 8 1 に、試験化合物の各 N O S アイソフォームに対する I C 5 0 値（5 0 % 活性阻害に必要な濃度）と選択性を示す指標として、各 I C 5 0 値の比を表示した。

表 8 1

【表 8 1】

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

| 実施例番号 または 対照化合物 | 阻害作用 | | | 選択性 | | |
|-----------------------|-----------|--------|--------|---------------|---------------|---------------|
| | IC50 (nM) | | | iNOS/ nNOS | eNOS/ nNOS | eNOS/ iNOS |
| 18 | 22.6 | 916.7 | 322.4 | 41 | 14 | 0.14 |
| 52 | 79.8 | N.D. | 1476.7 | - | 19 | - |
| 53 | 86.1 | N.D. | 6624.3 | - | 77 | - |
| 57 | 70.8 | N.D. | 947.4 | - | 13 | - |
| 61 | 126.0 | N.D. | 1614.9 | - | 13 | - |
| 151 | 126.2 | N.D. | 679.3 | - | 5 | - |
| 153 | 29.8 | N.D. | 586.1 | - | 20 | - |
| 458 | 20.8 | N.D. | 403.1 | - | 19 | - |
| 460 | 111.7 | N.D. | 1244.3 | - | 11 | - |
| 462 | 16.4 | N.D. | 257.2 | - | 16 | - |
| 465 | 31.2 | N.D. | 1000.0 | - | 32 | - |
| 466 | 35.5 | N.D. | 421.0 | - | 12 | - |
| 467 | 19.6 | N.D. | 274.6 | - | 14 | - |
| 468 | 56.3 | N.D. | 2481.0 | - | 44 | - |
| 469 | 40.0 | N.D. | 994.0 | - | 25 | - |
| 478 | 61.6 | N.D. | 447.5 | - | 7 | - |
| 479 | 66.9 | N.D. | 802.0 | - | 12 | - |
| 481 | 78.1 | N.D. | 1984.5 | - | 25 | - |
| 482 | 50.5 | N.D. | 1348.6 | - | 27 | - |
| 483 | 65.4 | N.D. | 711.0 | - | 11 | - |
| 484 | 69.2 | N.D. | 1264.2 | - | 18 | - |
| 485 | 54.4 | 1774.9 | 2882.4 | 32 | 53 | 1.6 |
| 488 | 39.9 | N.D. | 297.9 | - | 8 | - |
| 489 | 22.1 | N.D. | N.D. | - | - | - |
| 490 | 18.1 | N.D. | 347.5 | - | 19 | - |
| 491 | 45.8 | N.D. | 1768.0 | - | 39 | - |
| 506 | 29.1 | N.D. | 1292.7 | - | 45 | - |
| 521 | 19.5 | N.D. | 485.2 | - | 25 | - |
| 522 | 19.7 | N.D. | 398.4 | - | 20 | - |
| 541 | 25.9 | N.D. | 712.6 | - | 28 | - |
| 543 | 12.5 | N.D. | 249.8 | - | 20 | - |
| L-NA | 16.9 | 3464.3 | 68.2 | 205.0 | 4.0 | 0.02 |

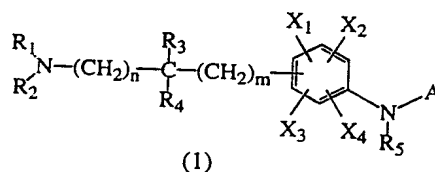
(注) 「N.D.」は測定しなかった事を意味し、「-」は算出不可能を意味する。

産業上の利用の可能性

- 本発明化合物は、優れた nNOS 阻害活性または、 iNOS 阻害活性を示し、脳血管障害（脳出血、くも膜下出血、脳梗塞[アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性塞栓症]、一過性脳虚血発作、脳浮腫）、頭部外傷、脊椎損傷、痛み
- 5 （頭痛[片頭痛、緊張型頭痛、群発性頭痛、慢性発作頭痛]）、パーキンソン氏病、アルツハイマー病、痙攣、モルヒネ耐性や依存、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または非ウイルス性感染症、糖尿病に対する治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



(式中、

5 R_1 、 R_2 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基を示すか、一緒になって3～8員環を形成してもよい。

R_3 、 R_4 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、一緒になって炭素数3～10の単環もしくは縮合環を形成してもよい。

10 R_5 は、水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基を示す。

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、ハロゲン原子および（または）低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、 NX_5X_6 、 $C(=O)X_7$ を示し、

ここで、 X_5 、 X_6 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよく；

20 X_7 は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、 NX_8X_9 を示し；

ここで、 X_8 、 X_9 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい。
Aは、置換基を有していてもよいベンゼン環、または、置換基を有していてもよく、かつ、異項原子として窒素原子を1個以上含む5～6員環の芳香族複素環を示す。

n、mは、各々、0または1の整数を示す。）

で表される化合物、またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

2. 一般式(1)において、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、ハロゲン原子および（または）低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、 NX_5X_6 、 $C(=O)X_7$ であり；

Aが、置換基を有していてもよいベンゼン環もしくはピリジン環である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

3. 一般式(1)において、Aが、置換基を有していてもよく、かつ、異項原子として窒素原子を1個以上含む5～6員環の芳香族複素環（置換基を有していてもよいピリジン環を除く。）である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

4. 一般式(1)において

R_1 が水素原子であり；

R_2 が、水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基であり；

Aが、置換基を有していてもよいベンゼン環である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬

として許容される塩。

5. 一般式(1)において、Aが、置換基を有していてもよいピリジン環である、請求の範囲第2項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

5 6. 一般式(1)において、

R_1 、 R_2 が水素原子であり；

R_5 が水素原子であり；

10 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、 NX_5X_6 であり；

15 Aが、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいピリミジン環、置換基を有していてもよいオキサゾール環、置換基を有していてもよいチアゾール環である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

7. 一般式(1)において、Aが、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環である、請求の範囲第6項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

20 8. 一般式(1)において、 R_3 、 R_4 が、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基を示すか、一緒になって炭素数3～10の単環を形成してもよい、請求の範囲第1～7項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

9. 一般式(1)において、

25 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、 NX_5X_6 であり；

ここで、 X_5 、 X_6 が、同一または異なって、水素原子、フェニル基で置換されて

いてもよい低級アルキル基、アシル基であるか、一緒になって3～8員環を形成してもよい、請求の範囲第1～8項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 5 10. 一般式(1)において、Aが、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環であり、さらにその置換基が、ニトロ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基である、請求の範囲第6、8もしくは9項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 10 11. 一般式(1)において、
X₁、X₂、X₃、X₄が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、NX₅X₆であり；

- ここで、X₅、X₆が、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、アシル基であるか、一緒になって3～8員環を形成してもよい、請求の範囲第1～8項もしくは請求の範囲第10項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
- 15

12. 一般式(1)において、
m、nが0であり；
X₁、X₂、X₃、X₄以外のベンゼン環上置換基がメタ置換である、請求の範囲第1～11項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
- 20

13. 一般式(1)において、
m+n=1であり；
X₁、X₂、X₃、X₄以外のベンゼン環上置換基がオルトもしくはパラ置換である、請求の範囲第1～11項記載の化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
- 25

14. 一般式(1)において、
2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン、
2-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-6-メチル-3-ニトロピリジン、

- 2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 6-エチル-3-ニトロピリジン、
2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 6-エトキシ-3-ニトロピリジン、
2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 6-メチルチオ-3-ニトロピリジン、
5 2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 6-メチル-3-ニトロベンゼン、
2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-ニトロベンゼン、
2- (3-アミノメチル-2-メチルフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-ニ
トロピリジン、
2- (4-アミノエチルフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-ニトロピリジン、
10 2- (3- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニルアミノ) - 6-メトキシ
- 3-ニトロピリジン、
2- (3-アミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-
ニトロピリジン、
2- (3-アミノメチル-4-クロロフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-ニ
15 トロピリジン、
2- (3-アミノメチル-4-フルオロフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-
ニトロピリジン、
2- (3-アミノメチル-2-エトキシフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-
ニトロピリジン、
20 2- (3-アミノメチル-2-クロロフェニルアミノ) - 6-メトキシ-3-ニ
トロピリジン、
2- (3-アミノメチルフェニルアミノ) - 4-メチルピリジン、
2- (3- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニルアミノ) - 4-メチルピ
リジン、
25 2- (3-アミノメチル-2-メチルフェニルアミノ) - 4-メチルピリジン、
2- (3-アミノメチル-4-エチルフェニルアミノ) - 4-メチルピリジン、
2- (3-アミノメチル-4-エトキシフェニルアミノ) - 4-メチルピリジン、
2- (2-アミノエチルフェニルアミノ) - 4-メチルピリジン、

2-(3-アミノメチル-2-クロロフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、
2-(3-(1-アミノ-シクロブチル)フェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

2-(4-アミノエチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

5 2-(3-アミノメチル-2-エトキシフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、
2-(3-アミノメチル-4-クロロフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、
2-(3-アミノメチル-2-(n-プロポキシ)フェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

10 2-(3-アミノメチル-4-クロロ-2-エトキシフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

2-(3-アミノメチル-2-エトキシ-4-メチルフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

2-(3-アミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

15 2-(3-アミノメチル-2-(i-プロポキシ)フェニルアミノ)-4-メチルピリジン、

で構成される化合物群から選択される請求の範囲第1項記載の化合物およびこの医薬として許容される塩。

15. 一般式(1)

20 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するnNOS阻害剤。

16. 一般式(1)

25 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する脳血管障害治療剤。

17. 脳血管障害の病型が、脳出血である請求の範囲第16項記載の治療剤。

- 1 8. 脳血管障害の病型が、くも膜下出血である範囲第 1 6 項記載の治療剤。
- 1 9. 脳血管障害の病型が、脳梗塞である請求の範囲第 1 6 項記載の治療剤。
- 2 0. 脳梗塞の亜病型がアテローム血栓性梗塞である請求の範囲第 1 9 項記載の治療剤。
- 5 2 1. 脳梗塞の亜病型がラクナ梗塞である請求項の範囲第 1 9 項記載の治療剤。
- 2 2. 脳梗塞の亜病型が心原性塞栓症である請求の範囲第 1 9 項記載の治療剤。
- 2 3. 脳血管障害の病型が一過性脳虚血発作 (T I A) である請求の範囲第 1 6 項記載の治療剤。
- 2 4. 脳血管障害の病型が脳浮腫である請求の範囲第 1 6 項記載の治療剤。
- 10 2 5. 一般式 (1)
- (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第 1 項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する頭部外傷治療剤。
- 15 2 6. 一般式 (1)
- (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第 1 項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する脊椎損傷治療剤。
- 20 2 7. 一般式 (1)
- (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第 1 項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する鎮痛剤。
- 25 2 8. 痛みの病型が頭痛である請求の範囲第 2 7 項記載の治療剤。
- 2 9. 頭痛の亜病型が片頭痛である請求の範囲第 2 8 項記載の治療剤。
- 3 0. 頭痛の亜病型が緊張型頭痛である請求の範囲第 2 8 項記載の治療剤。
- 3 1. 頭痛の亜病型が群発頭痛及び慢性発作性頭痛である請求の範囲第 2 8 項

記載の治療剤。

3 2. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン氏病治療剤。

3 3. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー治療剤。

3 4. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する抗痙攣剤。

3 5. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するモルヒネ耐性や依存に対する治療剤。

3 6. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。) で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する敗血症ショック治療剤。

3 7. 一般式 (1)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求

の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチ治療剤。

38. 一般式(1)

- 5 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する変形性関節症治療剤。

39. 一般式(1)

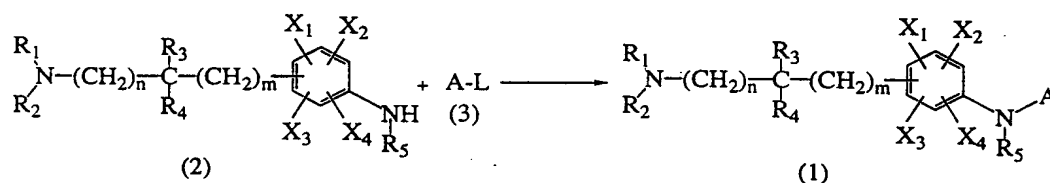
- 10 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するウイルス性または非ウイルス性感染症治療剤。

40. 一般式(1)

- 15 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物またはその可能な互変異性体、立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

41. 反応経路(A)、

反応経路(A)



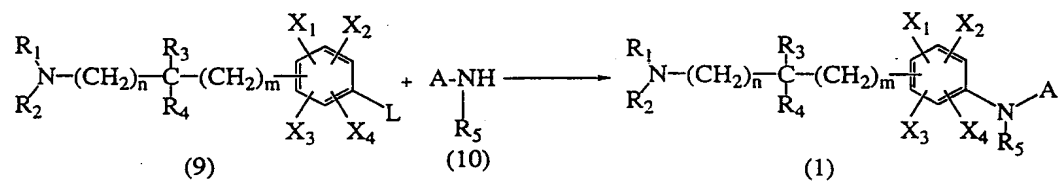
- 20 {式中、
一般式(1)、(2)または(3)において R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表し；
 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し；

Lは、脱離基を示す。}

で表される、請求の範囲第1項に記載の化合物を製造する方法。

4 2. 反応経路 (B)、

反応経路 (B)



{式中、

- 5 一般式 (1)、(9) または (10) において R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 m 、 A は、請求の範囲第1項で定義されたものと同じ意味を表し；

R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し；

L は、脱離基を示す。}

- 10 で表される、請求の範囲第1項に記載の化合物を製造する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C211/54, C07C211/56, C07C209/10, C07D239/42, C07D241/20, C07D263/48, C07D207/335, C07D207/337, C07D401/12, C07D205/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C1/00-409/44, C07D201/00-521/00, A61K6/00-49/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | US, 5362747, A (ABBOTT LAB.), November 8, 1994 (08. 11. 94) (Family: none) | 1-42 |
| A | WO, 94/12163, A1 (ABBOTT LAB.), June 9, 1994 (09. 06. 94) (Family: none) | 1-42 |
| X | JP, 8-501096, A (Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.), February 6, 1996 (06. 02. 96) | 1, 32 |
| A | & EP, 585500, A1 & WO, 94/05648, A1 & AU, 668413, B & EP, 658157, A1 | 2-31, 33-42 |
| X | WO, 94/25448, A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO. LTD.), November 10, 1994 (10. 11. 94) | 1, 40 |
| A | & EP, 696585, A1 & US, 5643931, A | 2-39, 41, 42 |
| X | MIOCQUE, Marcel et al., "Imipramine derivatives: amino-methylation of diphenylamine and iminodibenzyl", Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. (1977) 12(3) p.219-225 | 1, 34 |
| A | | 2-33, 35-42 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 30, 1998 (30. 03. 98)Date of mailing of the international search report
April 21, 1998 (21. 04. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | COYNE, W.E. et al., "3,4-Dihydro-2(1H)-quinazolinones", J. Med. Chem., 11(6) (1968) | 1, 24, 38 |
| A | p.1208-1213 | 2-23, 25-37, 39-42 |
| X | JP, 5-186431, A (Elf Sanofi), July 27, 1993 (27. 07. 93) | 1, 40 |
| A | & EP, 519831, A1 & FR, 2677984, A1 & US, 5274104, A | 2-39, 41, 42 |
| X | WO, 96/36620, A1 (SMITHKLINE BEECHAM SPA), November 21, 1996 (21. 11. 96) | 1 |
| A | & EP, 825991, A1 | 2-42 |
| X | JP, 8-505646, A (Abott Laboratories), June 18, 1996 (18. 06. 96) | 1 |
| A | & WO, 95/12572, A1 & EP, 677039, A1 | 2-42 |
| X | BOWMAN, R.E. et al., "Syntheses of flufenamic acid metabolites I and II and other N-aryl-anthranilic acids", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973) (1) | 1 |
| A | p.1-4 | 2-42 |
| X | JP, 7-61983, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), March 7, 1995 (07. 03. 95) (Family: none) | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | JP, 5-221989, A (Imperial Chemical Industries PLC.), August 31, 1993 (31. 08. 93) | 1 |
| A | & EP, 539066, A1 & CA, 2079414, A1 & US, 5373015, A | 2-42 |
| X | JP, 5-58998, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 9, 1993 (09. 03. 93) (Family: none) | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | JP, 4-249551, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), September 4, 1992 (04. 09. 92) (Family: none) | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | JP, 2-73071, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), March 13, 1990 (13. 03. 90) | 1 |
| A | & EP, 360098, A1 & US, 4987145, A | 2-42 |
| X | US, 4892578, A (FMC CORP.), January 9, 1990 (09. 01. 90) (Family: none) | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | JP, 63-316775, A (Janssen Pharmaceutica N.V.), December 26, 1988 (26. 12. 88) | 1 |
| A | & EP, 293978, A1 & CN, 8803408, A & CA, 1307271, A1 & DE, 3884055, C1 | 2-42 |
| X | JP, 60-65067, A (Bayer AG.), April 13, 1985 (13. 04. 85) | 1 |
| A | & EP, 134033, A1 & DE, 3330547, A1 | 2-42 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP, 57-140783, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), August 31, 1982 (31. 08. 82) | 1 |
| A | & GB, 2094296, A & FR, 2499569, A1 & DE, 3204074, A1 & US, 4459407, A | 2-42 |
| X | JP, 56-18969, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), February 23, 1981 (23. 02. 81) | 1 |
| A | & DE, 3027106, A1 & GB, 2056976, A & FR, 2461705, A1 & CA, 1131640, A1 & US, 4436921, A & US, 4448963, A & US, 4460774, A & US, 4477664, A & US, 4477666, A | 2-42 |
| X | US, 3705127, A (UNIVERSAL OIL PROD. CO.), December 5, 1972 (05. 12. 72) (Family: none) | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | JP, 48-42054, B1 (Merck & Co., Inc.), December 10, 1973 (10. 12. 73) | 1 |
| A | & DE, 2031225, A1 & FR, 2053019, A1 & GB, 1278739, A & US, 3678094, A & US, 3773936, A | 2-42 |
| X | JP, 46-9248, B1 (Roussel Uclaf), March 9, 1971 (09. 03. 71) | 1 |
| A | & DE, 1804453, A1 & FR, 1579474, A1 & US, 3499899, A & GB, 1262267, A & GB, 1262268, A & CA, 907022, A1 | 2-42 |
| X | US, 3388099, A (DU PONT DE NEMOURS & CO. E.I.), June 11, 1968 (11. 06. 68) | 1 |
| A | & GB, 1073328, A & DE, 1543817, A1 | 2-42 |
| X | NUSSBAUMER, Peter et al., "Synthesis and structure-activity relationships of phenyl- substituted benzylamine anti-mycotics: a novel benzylbenzylamine antifungal agent for systematic treatment", J. Med. Chem., (1993) 36(15) p.2115-2120 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | KATO, Nobuharu et al., "Synthesis of the acridone alkaloid citrusinine-I and its derivatives", Chem. Pharm. Bull., (1993) 41(3) p.445-452 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | NIFANT'EV, E.E. et al., "1,3,2- Diazaphosphorinanes.VIII. Synthesis, structure, and chemical transformations of 1,3-dialkyl(aryl)- 4,5-benzo-1,3,2-diazaphosphorinanes", Zh. Obshch. Khim., (1992) 62(2) p.289-302 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | MATHEW, A.E. et al., "Amino-substituted p-benzoquinones", J. Med. Chem., (1986) 29(9) p.1792-1795 | 1 |
| A | | 2-42 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | IL'INA, I.G. et al., "Synthesis and chiroptical properties of electron acceptors of the picryl series", Zh. Org. Khim., (1985) 21(12) p.2529-2532 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | LEHMANN, Jochen et al., "Reductive cleavage of quinazoline-2,4-diones", Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1982) 315(11) p.967-969 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | HORI, Takako et al., "Studies on antitumor-active 2,3-dioxopiperazine derivatives. III. Synthesis and structure-antitumor activity relationship of 1-(4-aminobenzyl)-2,3-dioxopiperazine derivatives", Chem. Pharm. Bull., (1981) 29(5) p.1253-1266 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | SINGH, Pritpal et al., "Study in nitrogen mustards: I. some 3-[N,N-bis(2-haloethyl)aminomethyl]-4-alkoxyaniline and 3-[N-(2-haloethyl)aminomethyl]-4-alkoxyaniline derivatives of carboxyamides, sulfonamides & certain other substituted compounds", Indian J. Chem., (1975) 13(5) p.473-476 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | IRWIN, W.J. "Reduction of fused benzo[d]-and pyrido[3,2-d] pyridinones", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1972) (3) p.353-355 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | GALE, David M. "Fluoroalkylamines", J. Org. Chem., (1968) 33(3) p.1002-1008 | 1 |
| A | | 2-42 |
| X | Chem. Abstr., (1961) Vol. 55, No. 16, 7 August 1961 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 15941a, | 1 |
| A | SCHWANDER, H.R. et al., "Monoazo dyes", US, 2975167, A (14 March 1961) | 2-42 |
| X | Chem. Abstr., (1958) Vol. 52, No. 21, 10 November 1958 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 18318d, | 1 |
| A | STERLING, J.D. et al., "Derivatives of 4-anilino-3-nitrobenzenesulfonamide", US, 2834794, A (13 May 1958) | 2-42 |
| X | Chem. Abstr., (1957) Vol. 51, No. 4, 25 February 1957 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 2881i-2882b, | 1 |
| A | COPP, F.C. "Pyridine derivatives", GB, 750925, A (20 June 1956) | 2-42 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04762

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D203/12, C07D401/12, C07D277/42, C07D295/12, C07D233/88, C07D213/74,
C07D213/79, C07D213/81, C07D213/85, A61K31/135, A61K31/42, A61K31/505,
A61K31/40, A61K31/44, A61K31/395, A61K31/425, A61K31/445, A61K31/415,
A61K31/44

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07C211/54, C07C211/56, C07C209/10, C07D239/42, C07D241/20, C07D263/48, C07D207/335, C07D207/337, C07D401/12, C07D205/04, C07D203/12, C07D401/12, C07D277/42, C07D295/12, C07D233/88, C07D213/74, C07D213/79, C07D213/81, C07D213/85, A61K31/135, A61K31/42, A61K31/505, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/395,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07C1/00-409/44, C07D201/00-521/00, A61K6/00-49/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | US, 5362747, A (ABBOTT LAB.) 8. 11月. 1994 (08. 11. 94) (ファミリーなし) | 1-42 |
| A | WO, 94/12163, A1 (ABBOTT LAB.) 9. 6月. 1994 (09. 06. 94) (ファミリーなし) | 1-42 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 03. 98

国際調査報告の発送日

21.04.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元 浩

4 H

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | JP, 8-501096, A (メルダ [®] ウファーマス [®] ティカルズ [®] インコーポレイテッド) 6. 2月. 1996 (06. 02. 96) & EP, 585500, A1 & WO, 94/05648, A1 & AU, 668413, B & EP, 658157, A1 | 1, 32 2-31, 33-42 |
| X A | WO, 94/25448, A1 (YAMANOUCI PHARM. CO. LTD.) 10. 11月. 1994 (10. 11. 94) & EP, 696585, A1 & US, 5643931, A | 1, 40 2-39, 41, 42 |
| X A | MIOCQUE, Marcel et al. 'Imipramine derivatives: amino -methylation of diphenylamine and iminodibenzyl', Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther. (1977) 12(3) p. 219-225 | 1, 34 2-33, 35-42 |
| X A | COYNE, W. E. et al. '3, 4-Dihydro-2(1H)-quinazolinones', J. Med. Chem., 11(6) (1968) p. 1208-1213 | 1, 24, 38 2-23, 25-37, 39-42 |
| X A | JP, 5-186431, A (エルサ [®] ・サノフィ) 27. 7月. 1993 (27. 07. 93) & EP, 519831, A1 & FR, 2677984, A1 & US, 5274104, A | 1, 40 2-39, 41, 42 |
| X A | WO, 96/36620, A1 (SMITHKLINE BEECHAM SPA) 21. 11月. 1996 (21. 11. 96) & EP, 825991, A1 | 1 2-42 |
| X A | JP, 8-505646, A (アボット [®] ・ラボラトリーズ [®]) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) & WO, 95/12572, A1 & EP, 677039, A1 | 1 2-42 |
| X A | BOWMAN, R. E. et al. 'Syntheses of flufenamic acid metabolites I and II and other N-aryl-anthranilic acids', J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973) (1) p. 1-4 | 1 2-42 |
| X A | JP, 7-61983, A (協和発酵工業株式会社) 7. 3月. 1995 (07. 03. 95) (ファミリーなし) | 1 2-42 |
| X A | JP, 5-221989, A (インペリアル [®] ・ケミカル [®] ・インダストリーズ [®] ・ビ [®] ・エルシー) 31. 8月. 1993 (31. 08. 93) & EP, 539066, A1 & CA, 2079414, A1 & US, 5373015, A | 1 2-42 |
| X A | JP, 5-58998, A (大正製薬株式会社) 9. 3月. 1993 (09. 03. 93) (ファミリーなし) | 1 2-42 |
| X A | JP, 4-249551, A (住友化学工業株式会社) 4. 9月. 1992 (04. 09. 92) (ファミリーなし) | 1 2-42 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | JP, 2-73071, A (住友化学工業株式会社) 13. 3月. 1990 (13. 03. 90) & EP, 360098, A1 & US, 4987145, A | 1 2-42 |
| X A | US, 4892578, A (FMC CORP.) 9. 1月. 1990 (09. 01. 90) (ファミリーなし) | 1 2-42 |
| X A | JP, 63-316775, A (シヤンセン・ファーマシューチカ・ナムローゼ・フェンノートシャッフ) 26. 12月. 1988 (26. 12. 88) & EP, 293978, A1 & CN, 8803408, A & CA, 1307271, A1 & DE, 3884055, C1 | 1 2-42 |
| X A | JP, 60-65067, A (ハイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 13. 4月. 1985 (13. 04. 85) & EP, 134033, A1 & DE, 3330547, A1 | 1 2-42 |
| X A | JP, 57-140783, A (富山化学工業株式会社) 31. 8月. 1982 (31. 08. 82) & GB, 2094296, A & FR, 2499569, A1 & DE, 3204074, A1 & US, 4459407, A | 1 2-42 |
| X A | JP, 56-18969, A (富山化学工業株式会社) 23. 2月. 1981 (23. 02. 81) & DE, 3027106, A1 & GB, 2056976, A & FR, 2461705, A1 & CA, 1131640, A1 & US, 4436921, A & US, 4448963, A & US, 4460774, A & US, 4477664, A & US, 4477666, A | 1 2-42 |
| X A | US, 3705127, A (UNIVERSAL OIL PROD. CO.) 5. 12月. 1972 (05. 12. 72) (ファミリーなし) | 1 2-42 |
| X A | JP, 48-42054, B1 (メルク・エント・カンパニー・インコーポレーテッド) 10. 12月. 1973 (10. 12. 73) & DE, 2031225, A1 & FR, 2053019, A1 & GB, 1278739, A & US, 3678094, A & US, 3773936, A | 1 2-42 |
| X A | JP, 46-9248, B1 (ルセル・ユクラフ) 9. 3月. 1971 (09. 03. 71) & DE, 1804453, A1 & FR, 1579474, A1 & US, 3499899, A & GB, 1262267, A & GB, 1262268, A & CA, 907022, A1 | 1 2-42 |
| X A | US, 3388099, A (DU PONT DE NEMOURS & CO. E. I.) 11. 6月. 1968 (11. 06. 68) & GB, 1073328, A & DE, 1543817, A1 | 1 2-42 |
| X A | NUSSBAUMER, Peter et al. 'Synthesis and structure-activity relationships of phenyl-substituted benzylamine anti- -mycotics: a novel benzylbenzylamine antifungal agent for systematic treatment', J. Med. Chem., (1993) 36(15) p. 2115-2120 | 1 2-42 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | Chem. Abstr., (1961) vol. 55, No. 16, 7 August 1961 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 15941a, SCHWANDER, H. R. et al. 'Monoazo dyes', US, 2975167, A (14 March 1961) | 1 2-42 |
| X A | Chem. Abstr., (1958) vol. 52, No. 21, 10 November 1958 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 18318d, STERLING, J. D. et al. 'Derivatives of 4-anilino-3-nitrobenzenesulfonamide', US, 2834794, A (13 May 1958) | 1 2-42 |
| X A | Chem. Abstr., (1957) vol. 51, No. 4, 25 February 1957 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 2881i -2882b, COPP, F. C. 'Pyridine derivatives', GB, 750925, A (20 June 1956) | 1 2-42 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | KATO, Nobuharu et al. 'Synthesis of the acridone alkaloid citrusinine-I and its derivatives', Chem. Pharm. Bull., (1993) 41(3) p. 445-452 | 1 2-42 |
| X A | NIFANT' EV, E. E. et al. '1, 3, 2-Diazaphosphorinanes. VIII. Synthesis, structure, and chemical transformations of 1, 3-dialkyl (aryl)-4, 5-benzo-1, 3, 2-diazaphosphorinanes', Zh. Obshch. Khim., (1992) 62(2) p. 289-302 | 1 2-42 |
| X A | MATHEW, A. E. et al. 'Amino-substituted p-benzoquinones', J. Med. Chem., (1986) 29(9) p. 1792-1795 | 1 2-42 |
| X A | IL' INA, I. G. et al. 'Synthesis and chiroptical properties of electron acceptors of the picryl series', Zh. Org. Khim., (1985) 21(12) p. 2529-2532 | 1 2-42 |
| X A | LEHMANN, Jochen et al. 'Reductive cleavage of quinazoline -2, 4-diones', Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1982) 315(11) p. 967-969 | 1 2-42 |
| X A | HORI, Takako et al. 'Studies on antitumor-active 2, 3-dioxopiperazine derivatives. III. Synthesis and structure-antitumor activity relationship of 1-(4-aminobenzyl)-2, 3-dioxopiperazine derivatives', Chem. Pharm. Bull., (1981) 29(5) p. 1253-1266 | 1 2-42 |
| X A | SINGH, Pritpal et al. 'Study in nitrogen mustards: I. some 3-[N, N-bis(2-haloethyl)aminomethyl]-4-alkoxyaniline and 3-[N-(2-haloethyl)aminomethyl]-4-alkoxyaniline derivatives of carboxyamides, sulfonamides & certain other substituted compounds', Indian J. Chem., (1975) 13(5) p. 473-476 | 1 2-42 |
| X A | IRWIN, W. J. 'Reduction of fused benzo[d]-and pyrido[3, 2-d]pyridinones', J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1972) (3) p. 353-355 | 1 2-42 |
| X A | GALE, David M. 'Fluoroalkylamines', J. Org. Chem., (1968) 33(3) p. 1002-1008 | 1 2-42 |

(国際特許分類 (IPC) の続き)

A61K31/425, A61K31/445, A61K31/415, A61K31/44